

UNIVERSITE DE PARIS V - RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

103

ANNEE 1972

THESE

n°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Madame Edith ALBENGRES

ép. Moineau

née le 4 août 1937

à CARENTAN (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le

**RAPPORTS ENTRE METABOLISME
MAGNESIQUE ET ONCOLOGIE :
Données expérimentales et cliniques**

PRESIDENT: Monsieur M. CACHIN, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V - RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE : 1972

THESE

n°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

PAR

Madame Edith ALBENGRES

ep. Moineau

née le 4 août 1937

à CARENTAN (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le

RAPPORTS ENTRE METABOLISME MAGNESIQUE ET ONCOLOGIE :

Données expérimentales et cliniques

PRESIDENT : Monsieur M. CACHIN, Professeur



A Monsieur le Professeur M. CACHIN, qui nous fait l'honneur
de présider cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547107_0010

Au Dr Jean DURLACH à qui nous devons d'avoir pu faire
ce travail.

Au Dr Pierre LARVOR, en témoignage de reconnaissance.

Au Dr Y. AUGUSTI, Médecin-Biologiste.

A Mme LEO DAZORD, Chercheur au Centre Anti-cancéreux
de Rennes.

A Paul JANIAUD, chercheur à l'INSERM (Villejuif).

I N T R O D U C T I O N

I - Le magnésium : rappel.

II - Oncogenèse : rappel.

III - Plan du développement.

Première partie : LE MAGNESIUM

On a longtemps négligé le rôle du magnésium dans l'organisme parce que le risque de carence en valeur absolue paraissait faible étant donné une appréciation erronée du besoin et de l'importance des apports d'une part, et des difficultés méthodologiques d'appréciation du déficit ionique d'autre part.

Classiquement, on connaît son activité de blocage de la transmission neuro-musculaire, de gangioplégique et de freinateur de l'excitabilité des muscles lisses et striés.

La biochimie a permis de montrer qu'on le trouve à l'état de traces dans nombre de réactions enzymatiques auxquelles il est indispensable. C'est un cation intracellulaire, nécessaire à la synthèse des liaisons riches en énergie et à leur utilisation.

A ce titre, il est "polytissulaire, associé à tous les grands métabolismes et participe aux processus de défense de l'organisme" (J. Durlach)...

Ce dernier aspect nous intéresse, car, à l'heure actuelle, s'ouvre dans le domaine de la cancérologie, une ère particulièrement orientée vers l'immunologie.

Les méthodes modernes de dosage globulaire du magnésium permettent d'étudier de façon précise quelle part revient à cet ion des désordres biochimiques observés dans la cellule cancéreuse..

Le compte rendu du Symposium de Vittel (J. Durlach, 1971) regroupe dans un chapitre "chirurgie et cancérologie", les données récentes expérimentales de l'incidence d'une carence en Mg^{++} dans l'oncogénèse.

Deuxième partie : ONCOGENESE

L'évolution naturelle du tissu cancéreux se fait en plusieurs étapes se divisant en deux périodes :

- période de pré-cancer,
- période de cancer confirmé.

La première période peut se subdiviser en deux étapes :

- étape de pré-cancer biologique

C'est celle des lésions dites pré-cancéreuses, c'est-à-dire qui, dans une certaine proportion (et non pas toutes obligatoirement) sont susceptibles de transformation maligne.

La deuxième période : une (ou des) cellule cancéreuse devient capable de se comporter en cellule maligne et de transmettre ce caractère à ses descendants.

Après une phase d'incertitude où le cancer peut régresser, s'installe la phase irréversible. D'abord le cancer est pré-clinique et cette période muette peut durer jusqu'à 10 ou 15 ans. Puis, survient la phase clinique très brève si exceptionnellement régressive.

L'extension : dans le tissu malin, le (ou les) clone :

- ne respecte pas les lois d'homéostasie,
- tend vers la dédifférentiation,
- infiltre et détruit les tissus sains, (*)
- a des limites imprécises, (*)
- l'**a**rchitecture tissulaire n'est pas respectée,
- la croissance peut être perceptible, (*)
- les mitoses sont nombreuses ainsi que les anomalies.

(*) pour ce qui est des tumeurs solides

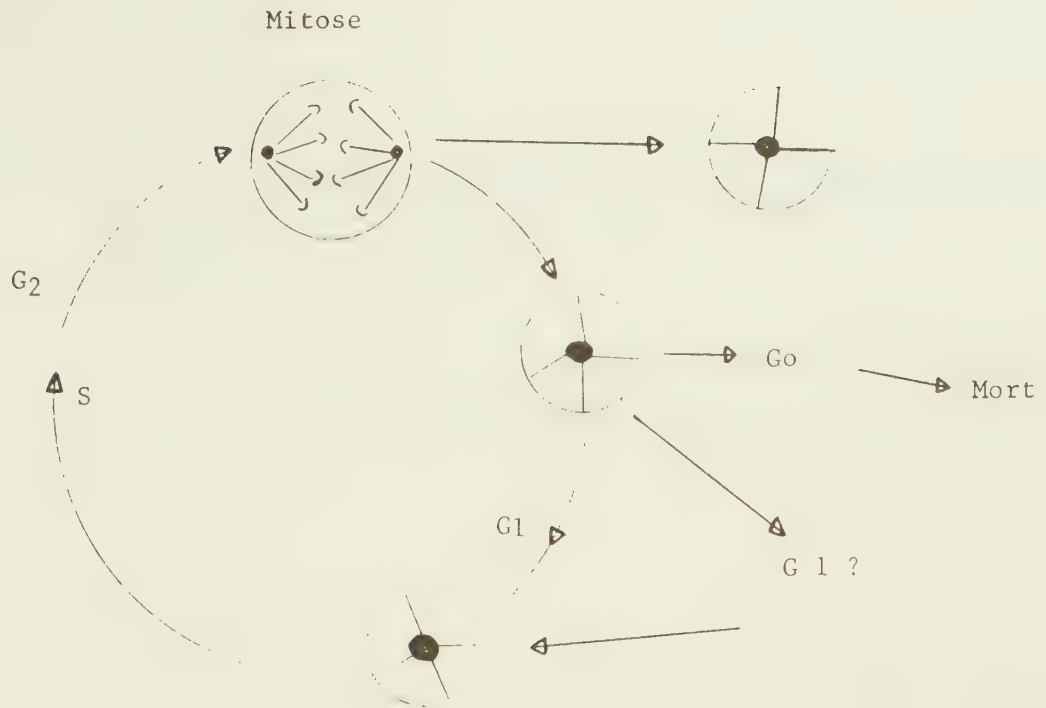
Soulignons que : la notion de rythme évolutif est importante. L'extension n'est pas régulièrement progressive mais par paliers. Elle est le résultat de l'attitude de l'hôte en face des capacités plus ou moins agressives de la tumeur. Ce sont les capacités de défense dues à un certain nombre de phénomènes (relations hôte-tumeur) qui permettent de maintenir un certain équilibre, ou, en cas de déséquilibre, de donner son aspect particulier à l'évolution et l'avenir de ces malades.

La virologie nous fournit une illustration de cet aspect de la question. En effet, quand dans la même cellule gènes et virus entrent en compétition, trois seules éventualités sont concevables :

- ou la multiplication du virus est prédominante et la destruction de la cellule en résulte,
- ou la force d'attraction du virus et celle du gène s'équilibrent et le virus paraît s'intégrer aux composants héréditaires,
- ou, enfin, le virus est à peine efficient et, au bout de quelques divisions cellulaires, il sera pratiquement éliminé de la descendance.

Notion de cycle cellulaire

Le diagramme suivant montre que la reproduction d'une cellule est une succession d'événements moléculaires ordonnée et nécessitant l'expression d'informations génétiques spécifiques à certains points du cycle.



Cycle cellulaire

- stade G₁ : stade métabolique des cellules qui ne sont pas en train de se diviser. C'est l'ancienne interphase : Ier à l'~~α~~.
- S : synthèse : 10 heures (il s'allonge en pathologie).
- G₂ : stade où le taux d'ADN ne change pas mais où n'apparaissent pas de chromosomes.
- mitose : stade très court : 20 à 30'.

La durée du cycle ne dépasse pas 4 à 5 jours. Mais, le pourcentage de cellules hors du cycle, en G₀, peut être très élevé. Ces cellules sont inaccessibles à toute thérapeutique chimique. 0,5 % des cellules sont dites clonogéniques.

Le problème est de savoir si les cellules en G₀ peuvent rentrer dans le cycle à certaines conditions.

La cellule tumorale n'est pas le seul facteur nécessaire au développement du cancer. S'y coordonnent l'action du tissu interstitiel environnant d'une part, et celle de la vascularisation d'autre part.

On peut envisager d'agir sur l'environnement des cellules tumorales de façon à inhiber indirectement la prolifération tumorale.

Le tissu interstitiel sert en effet d'intermédiaire pour les échanges métaboliques et de support au parenchyme tumoral.

Troisième partie : PLAN GENERAL

Les rapports qui peuvent exister entre l'état cancéreux et le métabolisme du magnésium n'ont jusqu'à ce jour fait l'objet que de recherches dispersées. Notre travail se veut une mise au point des faits acquis. S'y ajouteront les premiers résultats d'une expérimentation en cours portant sur des rats carencés en Mg^{++} et étudiés du point de vue de tests biologiques qui, réunis, peuvent servir d'élément de dépistage d'un cancer pré-clinique et de surveillance d'un cancer clinique.

Nous envisageons successivement :

- I - Les relations entre cancer et déficit magnésique en pathologie expérimentale.
- II - Les relations cliniques entre cancer et déficit magnésique et l'aspect thérapeutique des relations cancer et déficit magnésique.
- III - Les différents niveaux d'action du Mg.

Ière Partie

- I - ROLE DU DEFICIT MAGNESIQUE DANS LA CANCEROGENESE EXPERIMENTALE
- II - INFLUENCE DU MAGNESIUM SUR LES TUMEURS EXPERIMENTALES.
- III - REPARTITION DU MAGNESIUM CHEZ L'ANIMAL CANCEREUX.
- IV - DONNEES PERSONNELLES.
- V - ROLE DU Mg^{++} DANS LES MECANISMES CONNUS DE DEFENSE.

I - ROLE DU DEFICIT MAGNESIQUE DANS LA CANCEROGENESE EXPERIMENTALE

A - Les tumeurs thymiques et les modifications de la formule sanguine et de la moëlle osseuse.

B - Expériences portant plus spécialement sur la survenue de leucémie myéloïde chronique.

A - Les tumeurs thymiques et les modifications de la formule sanguine et de la moëlle osseuse.

Quelques chercheurs ont étudié les effets du déficit magnésique sur le système hématopoïétique.

BOIS P. le premier en 1964 a signalé la production de tumeurs thymiques chez le rat carencé en Mg^{++} . L'expérience porte sur 12 rats Holtzmann Sprague Dawley mâles carencés en Mg pendant 95 jours. 20 rats témoins reçoivent le même régime alimentaire additionné de 0,6 g de Mg^{++} pour 100 g de nourriture. A la fin de l'expérience, seuls 5 rats survivent.

L'un des rats mort au 75e jour de l'expérience présente un gros thymus pesant 1,6 g. L'examen microscopique montre le remplacement total de l'architecture normale de la glande par des ilots de grandes cellules lymphoïdes.

Dans des thymus examinés à la fin de l'expérience, existe une extension du tissu thymique dans toutes les directions infiltrant la base du coeur aussi bien que l'oesophage. Le même tissu est retrouvé derrière le sternum infiltrant le diaphragme.

Histologiquement, l'aspect est encore celui de grands lymphocytes ou lymphoblastes avec de nombreuses figures de mitoses.

Une infiltration limitée de cellules analogues est constatée également dans les espaces portes du foie, dans le rein et dans le cortex surrénal. La rate et les ganglions lymphatiques ne sont pas envahis et le sang est aleucémique. Les tumeurs sont transplantées dans le tissu sous-cutané de rats Sprague Dawley et poussent rapidement, tuant l'hôte en 20 à 25 jours. Dans le groupe témoin, aucune tumeur n'est constatée.

Dans une autre expérience plus tardive, six tumeurs du thymus ont été observées chez 138 rats carencés en magnésium après 75 à 105 jours de régime déficitaire.

De précédentes investigations avaient montré que le déficit magnésique aboutit à une libération d'histamine avec réduction du nombre des mastocytes. Il est difficile, cependant, d'associer ces faits à la production de tumeurs thymiques.

Jasmin G. (1963) a rapporté la survenue d'adenomes lymphoblastiques du thymus chez des rats chroniquement carencés en Mg.

Jasmin G. et Bois P. (1971) ont examiné le thymus de rats carencés en Mg^{++} pendant 40 jours. Ils ont trouvé 40 % de thymomes. Les tumeurs sont envahissantes localement et transplantables à d'autres rats de même lignée. L'examen au microscope optique montre des cellules de la lignée lymphocytaire, immatures, en nappes séparées par des travées conjonctives, des cellules adipeuses et plasmocytaires. En microscope électronique, on voit des lymphoblastes à noyau ovoïde, à chromatine marginale, à nucléole très souvent accolé à la membrane nucléaire.

Le cytoplasme est riche : ribosomes, polyribosomes, mitochondries, reticulum endoplasmique ténu, appareil de golgi. Parfois, on trouve des particules virus-like.

De plus, on constate la présence de cellules à noyaux identés avec cytoplasme charge de vacuoles d'auto-phagie avec débris membranueux ; ce sont sans doute des cellules réticulaires.

Mandeville L. et Jasmin G. (1971) ont étudié la cytologie de la moëlle osseuse et du sang périphérique chez le rat pendant et après un déficit en magnésium de 40 jours : ils ont trouvé une anémie hémolytique, une leucaytose marquée surtout pour les éosinophiles, une hyperplasie de la moëlle osseuse portant sur les trois lignées. La moëlle demeure hyperplasique après stoppage du déficit.

De même Bellanger L.F., Hunt J. (1971) ont étudié la moëlle osseuse mais aussi la survenue de tumeurs périostées chez le rat carencé en Mg^{++} . Après 8 jours de carence, la moëlle osseuse est de type trabéculaire chez des rats soumis à un régime contenant 0,8 mg et 2,0 mg pour 100 g de ration mais non chez le rat dont l'alimentation contient 6 mg pour 100 g.

Dans la moitié des cas, se développent des tumeurs périostées, de type desmoïde, ceci chez les rats carencés avec 0,8 mg de Mg^{++} pour 100 g de ration alimentaire.

Bois P., Sandborn E.B., Messier P.E. (1969) font des expériences de carence magnésique chez 402 rats.

Au total, 92 rats carencés survivent et sont sacrifiés. 90 lymphosarcomes primitifs du thymus sont décelés. Dans quelques cas existent des métastases et une leucémie. Des greffes tumorales sont maintenues 3 ans après 50 passages.

Au niveau cellulaire, outre les lésions déjà citées, existe une modification de l'adhésivité d'une cellule à l'autre dans la zone d'invasion tumorale. Des particules virus-like sont retrouvées. Les auteurs signalent encore une libération d'histamine et une dégranulation des mastocytes.

Enfin, le thymus des rats carencés en Mg^{++} ne paraît pas involuer. L'importance du thymus dans le développement de ces tumeurs ressemble à la situation trouvée dans la leucémie de la souris et du rat inoculés avec du virus de Gross. Un autre point de ressemblance est le relatif hypofonctionnement du cortex surrénal. Les taux plasmatiques de cortico stérone sont réduits chez les rats carencés bien que la sécrétion d'aldostérone soit augmentée.

Battifora H. (1971) étudie l'effet du déficit chronique en Mg sur le thymus.

Pour un régime inférieur à 2 mg de Mg^{++} pour 100 gr de ration les rats meurent en quelques semaines. Pour un régime contenant 4 à 6 mg, la plupart des animaux survivent plus d'un an avec un taux sérique de Mg^{++} inférieur de 50 % de celui des rats témoins.

Des rats Holtzman sont randomisés à la naissance. Pour 100 animaux, on observe avec une fréquence de 25 à 50 % des lymphomes du thymus avec des variations dépendant de la lignée des rats ; aucune tumeur chez les OBORNE-HENDEL et les FIZHER (ce que Bois n'a pas montré). La plupart des néoplasmes sont détectés entre 4 et 6 mois, parfois 2 mois.

Plusieurs centaines de rats contrôles recevant avec la même alimentation 65 mg de Mg pour 100 g de nourriture, ne développent pas de tumeurs.

Les tumeurs provoquent une hyperplasie thymique respectant la forme de l'organe. Chez plusieurs animaux, existe une infiltration ~~macro~~ et / et ~~micro~~ des organes contigus. Chez les animaux mourant de leur cancer, on a retrouvé dans une grande proportion une dissémination leucémique avec splénomégalie et adénopathies.

Des étalements de sang et moëlle osseuse, montrent une formule presque exclusivement lymphocytaire voire exclusivement de ce type. Une anémie sévère est presque ~~constante~~ chez les rats leucémiques.

Des expériences de transplantation de ces tumeurs chez des rats Sprague-Dawley randomisés ont été faites. Les tumeurs ont poussé et tué l'hôte. Une phase leucémique terminale a été constatée chez beaucoup d'animaux. De nombreuses tentatives ont été faites pour transmettre la maladie avec des homogénats de tumeurs congelés, ultra-centrifugés, ultra-filtrés. Ils ont été injectés dans des thymus de rats nouveaux nés ou en intrapéritonéal ou en sous-cutané. Aucune tumeur ne s'est développée. Alors que des préparations de cellules tumorales viables injectées à des rats de la même portée que ceux piqués avec des préparations acellulaires produisent des tumeurs à une fréquence voisine de 100 %.

Au microscope électronique, on n'a pas retrouvé de particules virales dans ces tumeurs.

Battifora H. étudie ensuite l'influence du déficit magnésique sur les cellules neutrophiles. Il a ainsi observé une leucocytose. Le régime alimentaire des rats comportait

4 à 6 mg de Mg pour 100 gr de ration. Un régime avec 1 ou 2 mg de Mg^{++} pour 100 g était fatal aux animaux en peu de semaines.

Le chiffre des neutrophiles est multiplié par 2 ou 3 par rapport au chiffre normal. Mais un retour à un régime normal en Mg^{++} fait revenir rapidement à la normale le taux des neutrophiles chez la plupart des rats.

Des examens répétés de la moëlle osseuse, montrent une hyperplasie avec prédominance de séries neutrophiles. Pourquoi cette leucocytose ?

Elle ne semble pas due à la nécrose tissulaire car elle est plus tardive que la leucocytose. De plus, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité et le nombre des foyers de nécrose d'une part, et l'importance de la leucocytose d'autre part. Enfin, la leucocytose décroît à la reprise d'un régime non carencé en Mg^{++} . L'hyperplasie myeloïde trouvée constamment et la chronicité de la leucémie traduisent autant une production accrue de leucocytes qu'un plus grand degré d'envahissement par la moëlle.

Le rôle joué par le Mg^{++} dans la régulation de la production de lymphocytes reste obscure. Nos tentatives pour démontrer l'existence de substances apparentées à la leucopoiétine dans le déficit en Mg^{++} sont restées à l'heure actuelle sans succès.

B - Expériences concernant la leucémie myeloïde chronique.

Leucémie myeloïde chronique

Chez quelques rats maintenus en déficit chronique de Mg^{++} , on a des chiffres de leucocytes supérieurs à 400 000 mm^3 .

Si on donne ensuite à ces mêmes rats un régime normal, la leucocytose ne régresse pas. La moëlle montre un envahissement uniforme par des cellules immatures et parfois des cellules blastiques. Souvent existe une sévère anémie. L'autopsie des rats morts spontanément ou sacrifiés montre des lésions typiques de leucémie-splénomégalie massive et, dans la plupart des cas, envahissement des ganglions rétropéritonéaux et thoraciques. Les nodules lymphatiques ont une teinte chloromateuse. Le foie et les reins sont augmentés de volume, pâles, et le siège d'infiltrations verdâtres.

Histologiquement, des neutrophiles immatures infiltrent la moëlle osseuse, la rate, les ganglions lymphatiques et le parenchyme de nombre d'organes.

Au microscope électronique, la nature neutrophile des cellules leucémiques est confirmée. On n'a pas trouvé de particules virus-like. Le cavyotype est toujours normal.

Les travaux ont porté sur plusieurs centaines de rats avec une fréquence de leucémie de 10 % environ. Chez les rats témoins : 400 pendant 2 ans, on n'a pas trouvé de leucémie, ce qui est conforme à la grande rareté de cette affection chez le rat. Ceci étant, le pourcentage 10 % est considéré comme significatif.

Nous avons vu que les travaux de Bois confirment ceux-ci. Enfin, la survenue de leucémie myéloïde chronique semble dépendre de la race considérée. Les Fisher, Osborne, Mendel, et Holtzmann n'en ont pas développé.

Les études de transplantation montrent que des cellules spléniques leucémiques de plusieurs rats carencés en Mg^{++} inoculées en intrapéritonéal à des rats Sprague-Dawley nouveaux-nés, induisent une leucémie identique à la leucémie d'origine. En 8 semaines, 90 % de deux fratries de 12 et 14 rats sont cancérisés. On fait une série de greffes sur 20 générations. A chacune il faut un moins grand nombre de cellules cancéreuses pour transmettre la leucémie à 100 % des receveurs. Seules les cellules viables peuvent transmettre la leucémie.



FIGURE 1. — Photograph of a rat which developed a thymic lymphoma after 20 weeks on a diet containing 5 mg of magnesium per 100 gm. Note large thymic

tumor and infiltration of adjacent mediastinal organs. The spleen and retroperitoneal nodes are greatly enlarged.

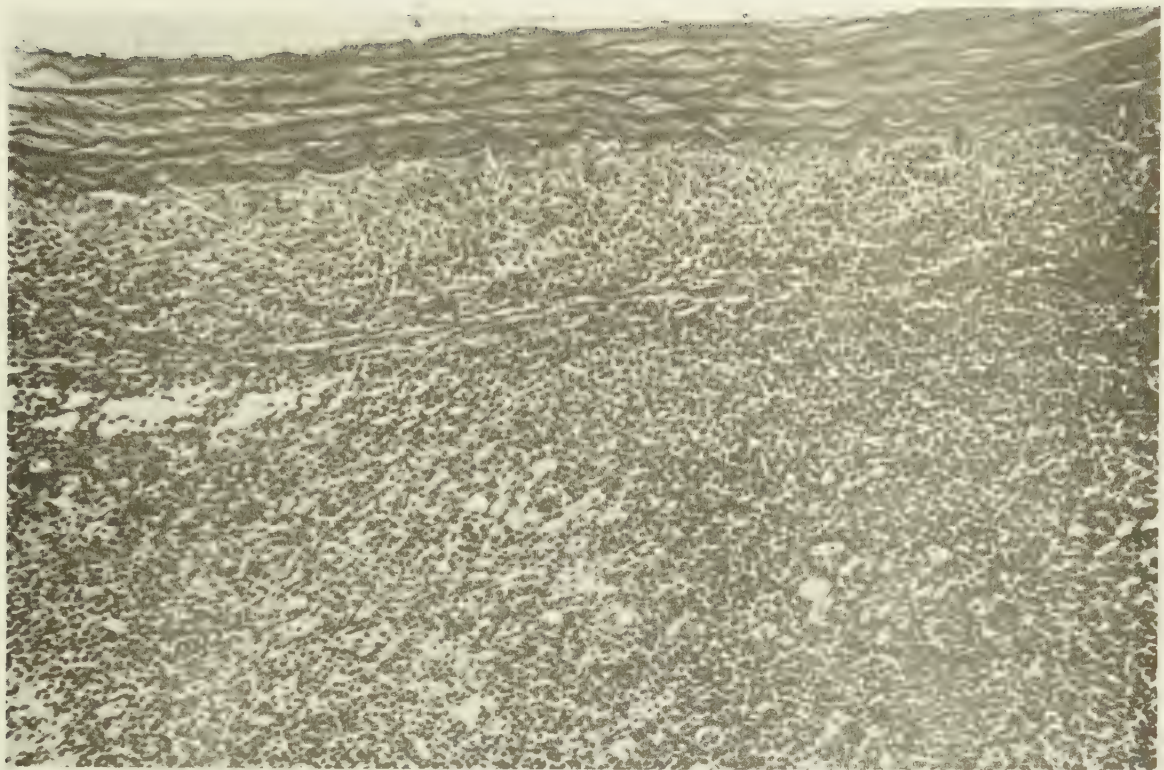


FIGURE 2. — Photomicrograph of portion of the aorta from a rat that had an infiltrating thymic lymphoma. Tumor cells are seen infiltrating the adventitia of the aorta. Hematoxylin and eosin $\times 125$.

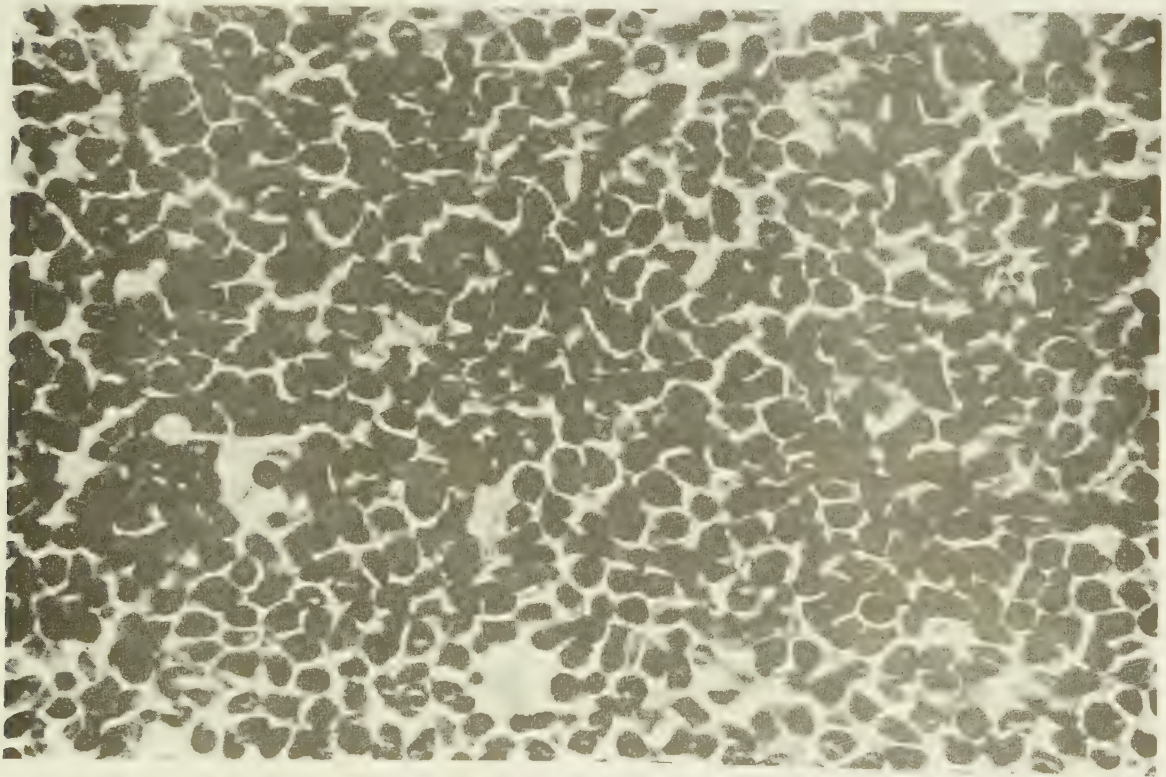


FIGURE 3. — Section of paraffin embedded decalcified bone of a rat that died of generalized lymphoma arising in the thymus. There is extensive replacement of the marrow with atypical, immature lymphoid cells. Hematoxylin and eosin $\times 450$.

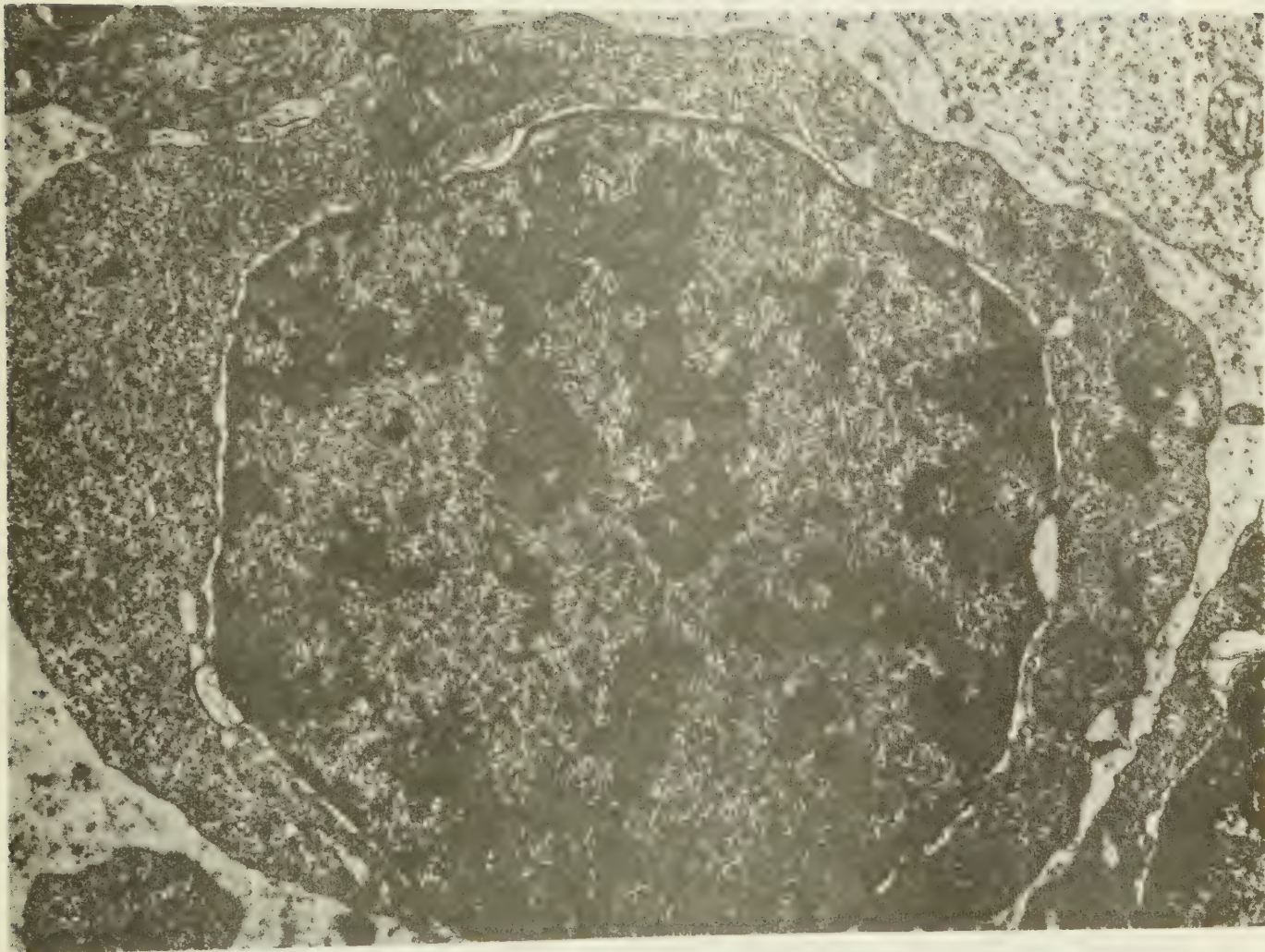


FIGURE 4.— Electron micrograph of a neoplastic cell from a malignant thymic lymphoma arising in a chronic magnesium deficient rat. No virus particles could be found in this and many other primary or trans-

planted thymic tumors studied by electron microscopy. Compare ultrastructural differences with granulocytic leukemia cells of magnesium deprived rats in Figure 7.

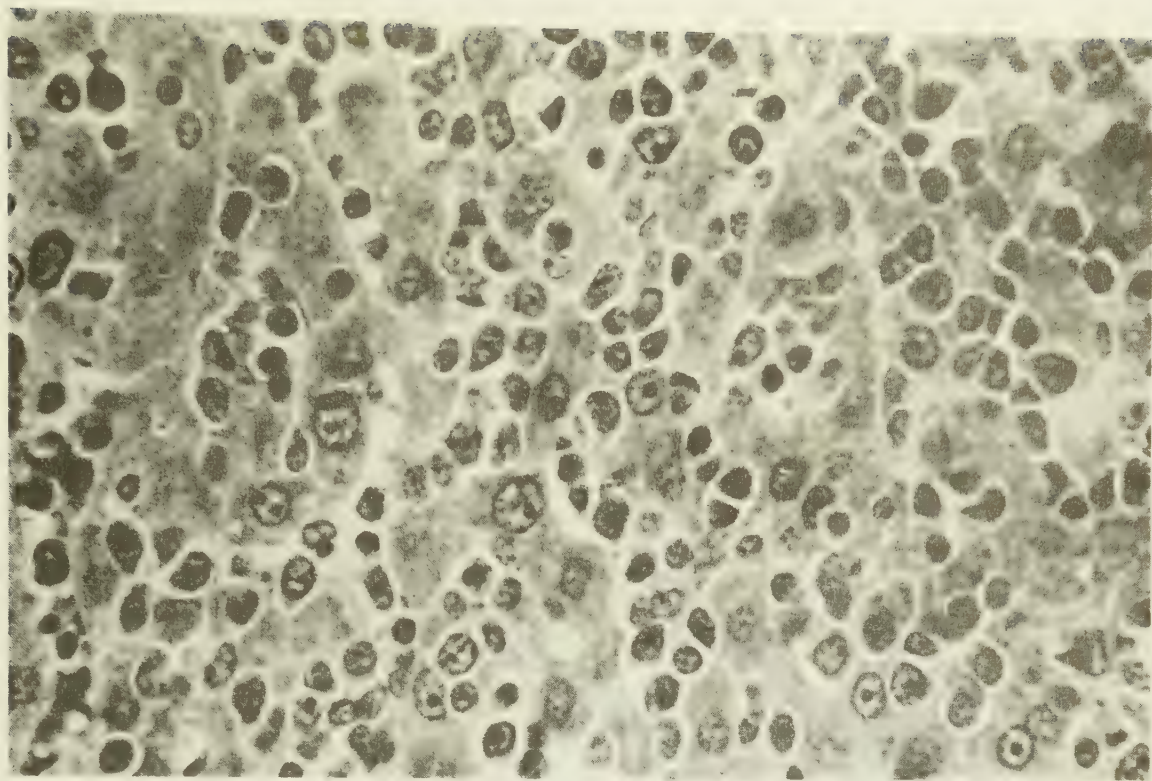


FIGURE 5. — Sections of the liver of a rat which died with myelogenous leukemia. Leukemic cells are seen

within hepatic sinusoids. Hematoxylin and eosin $\times 450$.

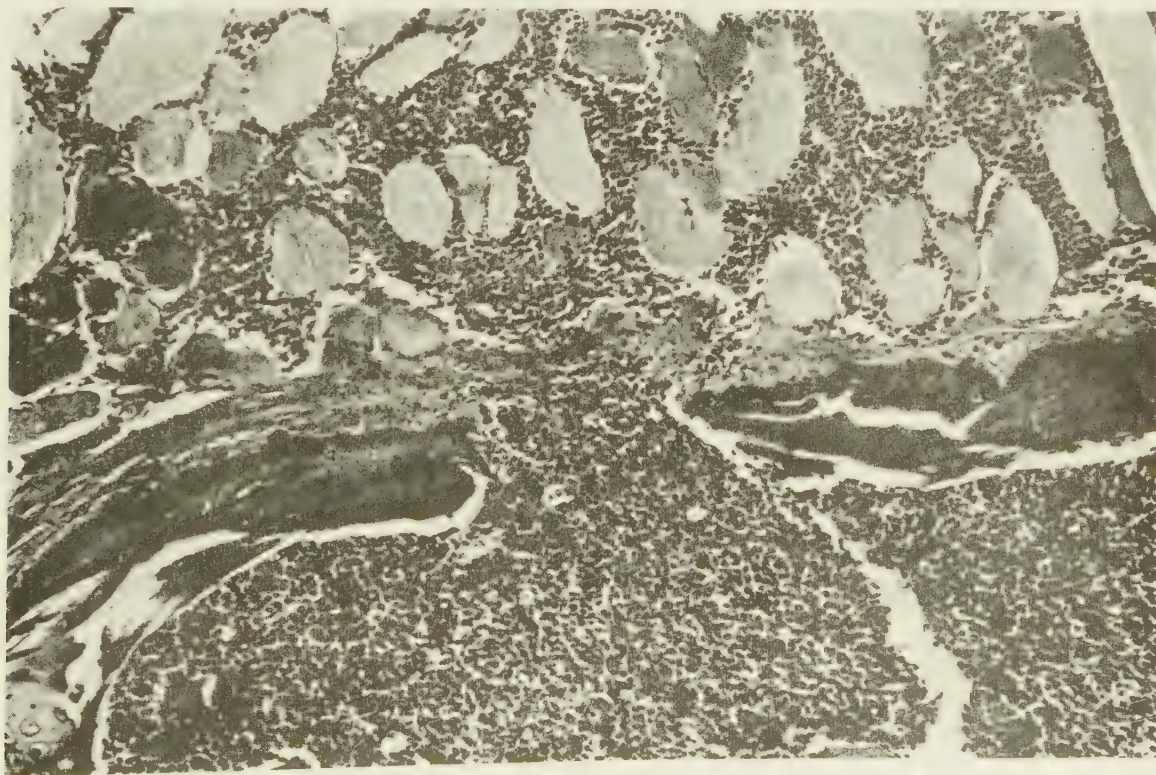


FIGURE 6. — Sections of paraffin - embedded decalcified bone from a rat with chronic myelogenous leukemia. Replacement of the marrow by leukemic cells

is evident. The neoplastic cells are extending through gaps in the bone and infiltrating the adjacent skeletal muscle. Hematoxylin and eosin $\times 215$.

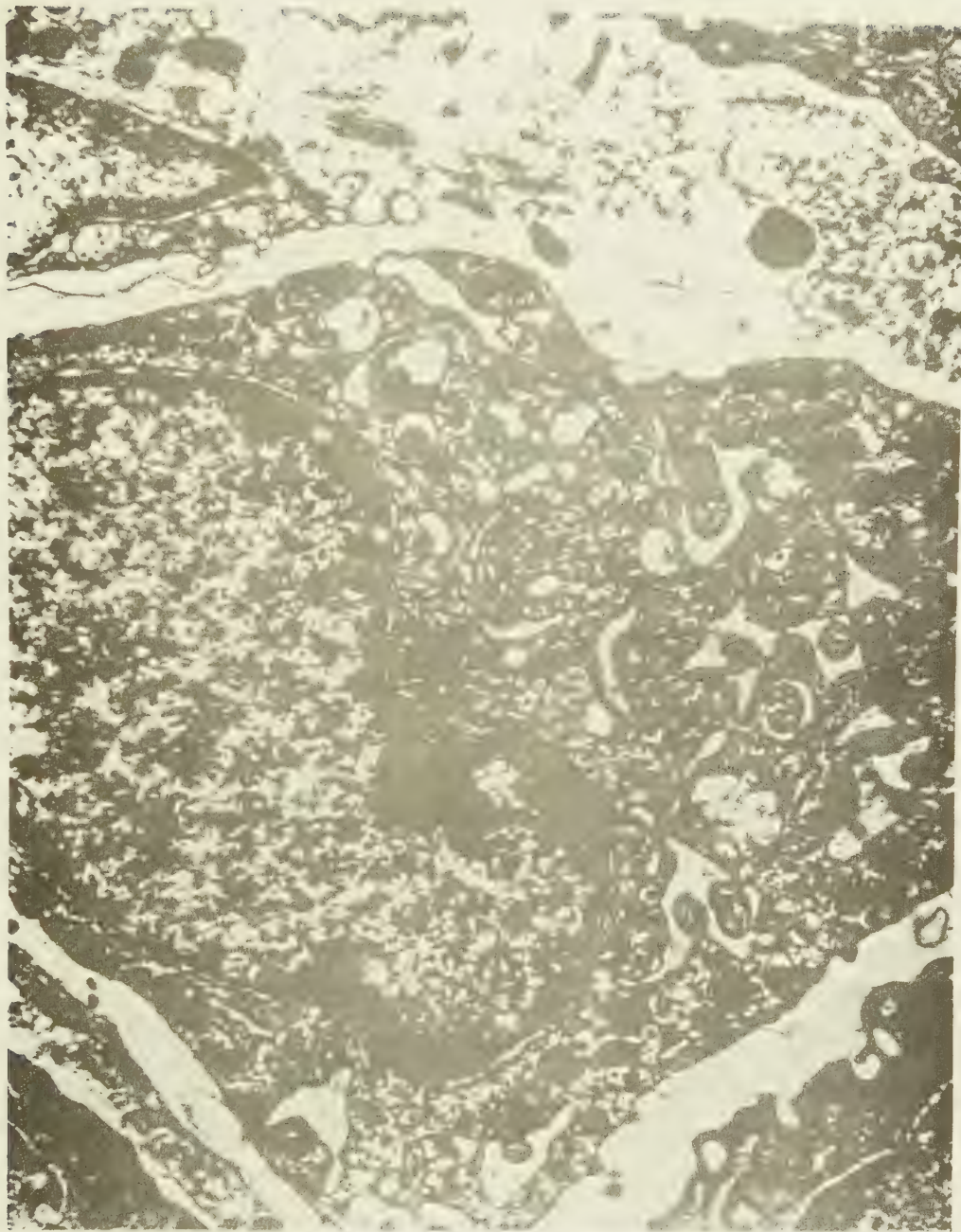


FIGURE 7. — Electron micrograph of leukemic cell from bone marrow of a rat with chronic granulocytic leukemia induced with magnesium deficiency. The

cell contains cytoplasmic granules (arrow) typical of the granulocytic series. No virus-like particles were found in many cells examined. $\times 9,800$.

Patricia A. McCreary et al. (1967) ont constaté, eux aussi, leucocytose hyperplasie médullaire et leucémie chez des rats en déficit magnésique chronique. Ils ont étudié systématiquement le sang et la moëlle osseuse chez des rats carencés vivants. Les animaux sont des rats Charles River (CD) dérivés de Sprague-Dawley, mâles.

Le sang est prélevé toutes les 2 semaines pour analyser la population cellulaire et autres constantes non citées. L'hémoglobine et l'hématocrite sont mesurées tous les mois. La moëlle osseuse est contrôlée entre le 7e et le 30e mois.

4 groupes sont constitués :

- A : 12 rats contrôles ayant un régime normal avec 65 mg de Mg^{++}
- B : 12 rats, même régime alimentaire, avec 60 mg de 2 acetylaminofluorène (2 AAF) pour 100 g de nourriture.
- C : même régime que A déficient en Mg^{++} (moins de 6 mg de Mg^{++} pour 100 g de nourriture).
- D : même régime que C avec 60 mg de 2 AAF pour 100 g.

Résultats : Dans le groupe A, les résultats sont normaux.

Dans le groupe B (12 rats), on constate des tumeurs du conduit auditif et des hépatomes habituels du 2 AAF. Un animal est leucémique. 6 des 11 autres animaux ont une moëlle hypercellulaire. Dans le groupe C (23 rats) : leucocytose et granulocytose importantes. Aucun cas d'eosinophilie contrairement à Bois et al. Pas d'anémie. Un animal est devenu leucémique par la suite. 8 moëlles sont hypercellulaires. A l'autopsie du rat leucémique, on trouve une splénomégalie importante, une infiltration de la rate et des autres organes hématopoiétiques. De plus, on note une infiltration du coeur, cerveau, reins, périoste, muscle squelettique. Une suspension de cellules spléniques de ce rat fut injectée à 12 rats âgés d'un jour : 50 % de leucémie identique à la leucémie primitive furent obtenues.

Dans le groupe D : des tumeurs dues au 2 AAF ; 21 frottis de moëlle hypercellulaire ; 3 frottis normaux. Un des animaux est leucémique. De plus, la moëlle des deux groupes carencés et auxquels on a donné du 2 AAF ont une hyperplasie médullaire portant aussi sur la lignée rouge. Les deux cas de leucémie ont persisté, même après retour à un régime normal en Mg^{++} .

En résumé : les faits indiquent que des lymphomes du thymus ou des L M C se développent avec un pourcentage significatif chez les rats carencés chroniquement en Mg^{++} pour des lignées sélectionnées. Les néoplasmes sont précédés par une phase de leucocytose, hyperplasie myéloïde de la moëlle et atteinte du thymus de la rate et des ganglions dans la majorité des cas.

Parfois, la différence entre une hyperplasie sévère et une leucémie myéloïde chronique ne peut se faire que par l'irréversibilité de cette dernière après retour à un régime non carencé en Mg^{++} ou par la greffe réussie à des animaux compatibles. Le mécanisme du développement de tels néoplasmes en carence de Mg^{++} est inconnu. Contre l'étiologie virale plaide l'absence de particules virus-like et l'impossibilité de transmettre la maladie par des préparations a-cellulaires. Mais, il est connu que laplupart des leucémies murines, même celles qui semblent radio-induites ou dépendantes d'agents carcinogènes sont en fait virales. Un certain degré d'incompétence immunitaire semble jouer dans le déficit en Mg^{++} , permettant la croissance de clones anormaux. Le déficit en Mg^{++} déprimerait la réponse de type hypersensibilité retardée, qui, normalement, joue dans la défense contre le cancer.

Mais, ce blocage immunologique n'explique pas la préférence du processus cancérigène pour le système hémato-poiétique. D'autres facteurs doivent entrer en compte : génétique, viral, ou d'environnement.

Citons une information parue dans la Minerva Medica (1971) selon laquelle Sirtori C. a montré que le brouillard (smog) détermine une diminution du taux de Mg dans différents viscères et que la carence en Mg sur l'animal peut déterminer des tumeurs thymiques, des tumeurs sanguines et des tumeurs de l'estomac. Pour ce dernier organe, rien n'a paru dans la littérature confirmant le fait. Peut-être C. Sirtori a-t-il des travaux sous presse démonstratifs à cet égard ?

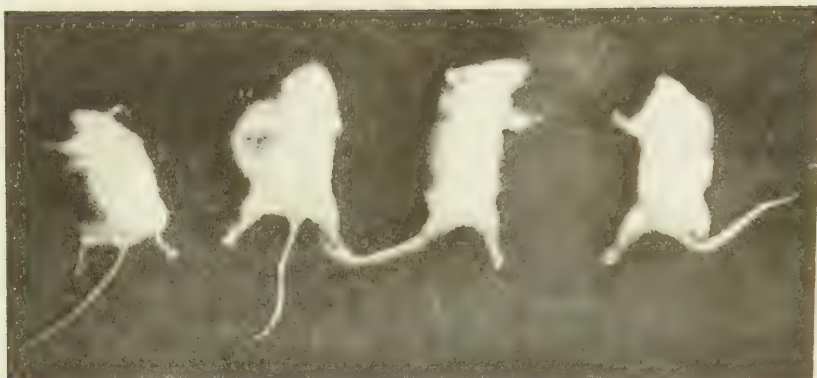


Figure 15

*Photographie prise le 31 octobre au trente-cinquième jour de la greffe.
Les deux souris témoins sont à gauche ; les deux magnésiées à droite.*

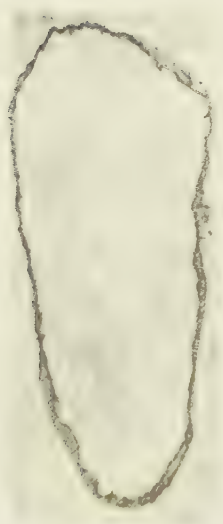


Figure 17
*Vésicule de cobaye
normal.*

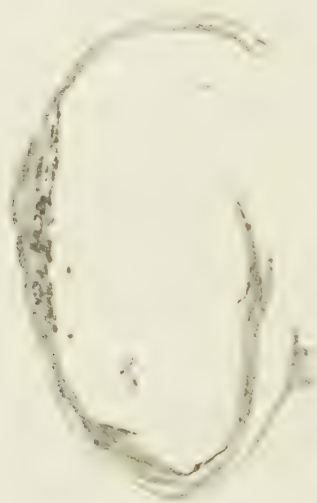


Figure 18
*Vésicule d'un cobaye
magnésié vingt-quatre
jours après l'inclusion
du gravier.*

II - INFLUENCE DU Mg SUR LES TUMEURS EXPERIMENTALES

Les premières séries expérimentales sont dues à Delbet P. Elles consistent en : badigeonnage au goudron de souris ou lapins, de greffes tumorales chez des souris, d'induction de cancers de la vésicule chez le cobaye en y introduisant du gravier.

Toutes ces expériences sont faites comparativement chez des animaux carencés en Mg et chez des animaux magnésiés. Ceux-ci, soit résistent aux tentatives d'induction de cancers, soit, s'ils acceptent une greffe tumorale, développent une tumeur beaucoup plus petite que celle des animaux carencés. De plus, la greffe d'une tumeur de souris magnésiée est éliminée si on la transplante chez une souris elle aussi magnésiée. Les témoins non carencés reçoivent des injections de Mg en plus de ce qu'en contient un régime normal.

Malheureusement, ces résultats ne sont pas statistiquement interprétables, étant donné le très faible nombre d'animaux expérimentés chaque fois (au maximum six).

Kotzareff, J. de Morsier, A. Morin, P. Marullaz confirment ces données mais eux aussi à partir de quelques animaux seulement.

FRANZ RD, WITTELBACH, HELMRICH W, ont étudié l'effet du Mg sur la croissance de tumeurs transplantées diverses.

Ils ont constaté qu'un déficit magnésique retarde la croissance de tumeurs solides transplantées. Par contre, un apport alimentaire de Mg en excès ou une surcharge magnésique par injections de $MgCl_2$ n'influence pas la croissance tumorale. Enfin, la rapidité de croissance de ces tumeurs dans les formes ascitiques n'est pas retardée par un déficit magnésique.

K.A. BAZIKIAN, A.A. AKIMOV, ont étudié l'activité antiblastomogène du magnésium.

Les essais portent sur 259 souris mâles, sexuellement matures, de la lignée C.C. 57 B.R. Des tumeurs cutanées ont été induites par le diméthyl 9,10 benzène - 1,2 anthracène (DMBA) ; on a enduit les souris avec une solution benzénique à 0,1 % à raison de 50 mg/kg par souris tous les jours pendant un mois. En même temps, les souris boivent une eau additionnée de chlorure de magnésium à raison de 60 mg/kg c'est-à-dire 15 mg/kg de Mg chaque jour pendant 30 à 200 jours. La fréquence de cancers de la peau est diminuée de 30 à 44 % par rapport aux groupes contrôles.

D'autre part, les groupes dont les souris ont reçu le magnésium le plus tardivement, ont enregistré le plus grand nombre de tumeurs. On conclut donc que pour les manifestations antiblastomogènes et antitoxiques, il est important d'administrer le magnésium aux souris à titre prophylactique quelques jours avant l'essai et simultanément avec les premières onctions d'animaux par le cancérigène. C'est pourquoi on peut penser que déjà la première administration unique du cancérigène entraîne des modifications défavorables dans les cellules, qui, par la suite, entraînent une croissance maligne. Des essais expérimentaux effectués suivant le même protocole, mais en employant cette fois 3 mg de dibenzène - 1, 2, 5, 6 - anthracène en injection unique sous cutanée qui provoque des sarcomes, ont abouti aux mêmes résultats.

Au total :

- 1) le chlorure de magnésium administré aux souris avec l'eau de boisson à raison d'une dose de 60 mg/kg atténue l'effet toxique aussi bien du DMBA que du DBA.
- 2) dans les conditions déterminées d'essai, le chlorure de magnésium diminue notablement l'apparition des tumeurs cutanées induites par le diméthyl 9,10 benzène 1 - 2 anthracène, ou des sarcomes sous cutanés provoqués par le DBA.

Des cellules tumorales ascitiques de Yoshida ont servi à des études in vitro du métabolisme cellulaire cancéreux suivant le taux de Mg dans le milieu.

FEO F., MATTI A. :

Des mitochondries isolées de cellules ascitiques d'hépatomes AH-130 d'Yoshida augmentent de volume par addition de phosphate dans le milieu. Si on ajoute du magnésium, la mitochondrie diminue de volume en l'absence d'apport d'ATP exogène. Ce phénomène n'est réversible ni par dilution du magnésium du milieu de suspension, ni par lavage de la mitochondrie après incubation en présence de Mg^{++} . Au moment de la diminution de volume, survient une captation passive de Mg^{++} par la mitochondrie tumorale qui le fixe solidement à la surface de sa membrane.

Ces deux faits sont inhibés par la présence de KCl dans le milieu.

Ceci suggère que la diminution de volume induite par le Mg^{++} dans la mitochondrie tumorale est en relation avec la liaison du cation divalent à la membrane mitochondriale.

GUNTHER Th, AVERDUNCK R, montrent comment le transport du potassium et le métabolisme des cellules tumorales ascitiques de Yoshida, se développant en milieu pauvre en Mg^{++} , sont modifiés.

Dans des cellules tumorales d'ascite de Yoshida se développant en milieu pauvre en Mg^{++} , la respiration, la glycolyse, la teneur en ATP et l'activité de l'ATP - ase membranaire activable par Na-K sont inchangées.

La concentration intra cellulaire de potassium s'est réduite en conséquence d'un afflux accru du K. Le potassium intra cellulaire a été remplacé par du Na dans le rapport 2/1.

La vitesse réduite de l'incorporation des éléments constitutifs marqués dans les ARN, les ADN et les protéines au cours du déficit magnésique est à rapporter à la modification des concentrations intra cellulaires de K et de Na.

La diminution de concentration cellulaire de potassium, la modification de l'équipement enzymatique et la synthèse réduite sélective des albumines chez les animaux carencés en Mg^{++} ne sont pas dues à la diminution de l'activité intra cellulaire du Mg^{++} car la concentration intra cellulaire la plus abaissée en K a été trouvée aussi dans les cellules dont la teneur en Mg n'a été que peu abaissée et car l'activité intra cellulaire des ions Mg demeure presque constante même pour une forte diminution de la teneur totale en Mg^{++} .

La diminution de la synthèse des ADN et des protéines évolue parallèlement à la diminution de la concentration intra cellulaire du potassium. Si la perte renforcée du K à partir des cellules dans le déficit en Mg est provoquée par le déficit d'une protéine, quelle est la cause déclenchante ? Probablement la concentration réduite en Mg extra cellulaire.

.../...

III - REPARTITION DU Mg CHEZ L'ANIMAL CANCEREUX

BRESIANI F, AURICCHIO F, (ainsi que les auteurs suivants) étudient non plus directement l'effet du Mg sur les cancers expérimentaux, mais le devenir du Mg chez des animaux cancérisés expérimentalement.

Des rats BD III et Wistar mâles reçoivent avec leur nourriture 170 mg de DBA (Dimethyl Amino azobenzène) à raison de 6 mg par jour pendant 4 semaines. En tout, 80 animaux utilisés en deux tests identiques, BD III et Wistar séparément. On les sacrifie au bout de 4 semaines. On prélève le foie dans lequel on dose les ions calcium, magnesium, sodium, potassium et le taux de RNA, de DNA et protéïnes dans les organites cellulaires. La répartition des ions précités est très altérée. Les cations divalents décroissent dans la fraction noyau et mitochondries et croissent dans la fraction résiduelle.

Pour les mitochondries cependant, les cations décroissent proportionnellement à l'augmentation des protéïnes et nucléo protéïnes dans la fraction considérée, donc la teneur spécifique en Ca^{++} et Mg^{++} des mitochondries ne change pas.

Dans la fraction nucléaire au contraire, les quantités de protéïnes et nucléo protéïnes varient de façon insignifiante, mais le taux de cations divalents est considérablement réduit et le contenu du noyau en Mg^{++} et Ca^{++} nettement altéré.

Les cations monovalents ne subissent pas une profonde altération de leur distribution, mais à un moindre degré suivent en gros le schéma des cations divalents.

.../...

Ainsi, le Ca^{++} et Mg^{++} sont intimement associés aux protéines et acides nucléiques, et leur fuite ne peut se faire sans dommage pour les propriétés physiques et chimiques de macro molécules et, partant, pour leurs fonctions biologiques.

HICKIE RA, KALANT H, ont testé la teneur en Mg^{++} de foies de rats normaux, de foies et de tumeurs de rats auxquels on a injecté en sous-cutané des extraits d'hépatome de Morris 5123 transplantables. Il s'agit de rats Buffalo de lignée inbred dont le nombre n'est pas précisé. Dans le tissu entier puis dans le parenchyme uniquement, on dose le calcium et le magnésium par spectro photométrie atomique après avoir décapité les animaux et traité les tissus examinés. On dose aussi l'eau et l'azote par la micro méthode de Kjeldahl.

Les épatomes contiennent 79 % d'eau contre 71 % pour les foies normaux. Le taux d'azote dans les tumeurs est plus élevé que normalement, traduisant une baisse des composés non azotés, sans doute le glycogène et les lipides.

Dans les préparations hydratées ou deshydratées, les hépatomes contiennent 100 % de plus de calcium et 25 % de plus de magnésium que le tissu normal. Le taux de magnésium semble augmenter progressivement avec le vieillissement de la tumeur.

Nous voyons qu'en ce qui concerne le Mg^{++} , ces résultats s'opposent à ceux déjà cités qui tentent de confirmer l'idée qu'un déficit magnésique non seulement favorise la croissance tumorale maligne mais aussi existe conélativement à un état cancéreux.

TERENCE A. ROGERS, FRANCES L. HAVEN, PARKER E. MAHAN, ont étudié expérimentalement dans le tissu cancéreux l'échange du Mg^{++} radio actif. Ils ont trouvé que les tissus se divisent

en deux classes du point de vue de l'échange du Mg^{++} radio actif entre plasma et tissus chez le rat normal :

- 1) foie, rein, myocarde : l'activité spécifique intracellulaire du Mg atteint celle du plasma en moins de trois heures avec un turn-over de 1 - 2 heures.
- 2) squelette, muscle, cerveau, testicules et globules rouges : moins de la moitié du Mg s'échange rapidement, le reste atteint très lentement l'équilibre avec un turn-over de 25 heures. La lenteur de l'échange dans les globules rouges exclut la possibilité que le flux sanguin à travers un organe détermine la vitesse d'échange. Qu'en est-il chez le rat cancérisé ?
- 3) expérience : à 256 rats Wistar pesant 150 mg, on greffe un sarcome de Walker. Puis, on injecte du $Mg^{28} Cl_2$ trois semaines plus tard. 7 heures après l'injection de magnésium radio actif, on sacrifie les rats sélectionnés, c'est-à-dire 15 animaux qui n'avaient pas de tumeur nécrosée. La radio activité est mesurée dans des échantillons de plasma, tissu tumoral et foie.

Les résultats montrent que l'échange du Mg intracellulaire du tissu tumoral au plasma est rapide et complet en 4 heures. L'équilibration ressemble étroitement à celle des organes "rapides" chez le rat normal et est encore compatible avec la possibilité que la vitesse d'échange est plus rapide dans les tissus métaboliquement plus actifs.

L'échange du Mg dans les foies de rats porteurs de tumeurs n'est pas sensiblement différent de celui des rats normaux.

Nous terminons ce chapitre par les travaux d'auteurs qui ont rassemblé dans une seule étude des faits expérimentaux et cliniques.

ANGHILERI L.J et al. ont dosé calcium, magnesium et phosphore dans des tumeurs humaines et animales. Pour la partie expérimentale, on transplante dans la région inguinale de souris les tumeurs suivantes : carcinome d'Erlich, mélanome B16, lymphosarcome 6 C 3 H E D, leucémie lymphoïde BW 5147 et hépatome BW 7756.

Les animaux sont décapités et les tissus traités de façon à obtenir trois fractions pour l'étude du Ca^{++} , Mg^{++} , P :

- une fraction A soluble dans alcool et eau.
- une fraction B soluble dans acide acétique.
- une fraction C soluble dans HCl.

Ca et Mg sont mesurés par spectrophotométrie atomique.

D'autre part, du tissu tumoral humain et du tissu non tumoral prélevé post mortem chez des malades cancéreux sont testés.

Dans les tumeurs explorées, les taux de Ca^{++} et de Mg^{++} sont beaucoup plus élevés que dans les tissus non cancéreux (rein et foie) avec cependant des taux variables selon la tumeur, surtout en ce qui concerne le Mg^{++} .

La différence du taux total de Mg entre tissu normal et tissu tumoral est moins nette pour le Mg^{++} que pour le Ca^{++} .

Dans le cas de l'hépatome BW 7756, les résultats correspondent à ceux des auteurs qui rapportent une baisse du Ca^{++} et du Mg^{++} par rapport au foie normal.

L'étude de l'action de concentrations différentes de calcium, magnésium et phosphore sur la croissance de tumeurs expérimentales montre que, dans les petites tumeurs, ces ions sont considérablement augmentés avec la décroissance de la masse tumorale.

Ce qui ferait penser qu'une croissance tumorale lente dépend d'un haut degré de minéralisation. Le processus biologique de calcification serait alors un moyen d'auto défense efficace.

Tels sont les faits observés chez l'animal en ce qui concerne les rapports entre Mg et cancer du point de vue d'une éventuelle action du Mg sur les tumeurs expérimentales d'une part, et, corrélativement d'autre part, du point de vue du métabolisme magnésique chez l'animal cancéreux. Ils sont peu nombreux et contradictoires.

IV - DONNEES PERSONNELLES

Dans une expérience en cours faite en double aveugle portant sur 26 rats Sherman mâles dont 16 totalement carencés en Mg^{++} , nous avons recherché au 21e jour de régime déficitaire les paramètres suivants : séromucoïdes, protides totaux, globulines, mucopolysaccharides acides, acétate de cuivre, Kunkel Phenol, Burstein, Eu-globulines γ , β , α et Eu-globulines totales.

Les rats de 1 à 10 servent de groupe témoin. Les rats de 11 à 26 sont carencés.

Résultats : séromucoïdes et mucopolysaccharides sont augmentés. Les γ globulines sont diminuées. L'acétate de cuivre est très augmentée. Malheureusement, le dosage n'a été fait qu'un nombre trop faible de fois. De ces premiers résultats, concernant des paramètres non spécifiques de l'affection cancéreuse, on peut seulement conclure pour l'instant que :

- 1) ils évoquent un blocage du système réticulo endothélial,
- 2) ils sont voisins dans leur allure évolutive de ceux pratiqués chez des sujets vérifiés cancéreux.
(voir tableau pages suivantes).

.../...

Do. Seromucoïdes P.		Protides totaux	Globulines	Mucopolysac- charides	Acétate acide
-	-	61,5	-	-	
41	96	60,5	23	114	
36	84	61	25	111	
35	82	60,5	20	99	
61	143	63,5	24	139	
38 41	89 96	62 62,2	25 24	121 1,19	120
36	84	60,5	25	122	
37	87	65,5	26	127	
38	89	66,5	24	117	
47	110	60,5	24	120	120
89	209	60,5	25	140	
-	-	52,5	-	-	
131	307	67,5	30	183	
127	298	58,5	25	161	270
89	209	55,5	20	114	
55	129	56	21	112	
- 89	- 209	40 55,4	- 23,1	- 1,32	265
81	190	56,5	23	133	245
89 + 117 %	209	56,5 - 11 %	22 - 3,7 %	137 + 11 %	
124	291	58	22	128	
-	-	51	-	-	
78	186	54,5	22	117	280
63	148	57	27	130	
97	227	56	-	-	
68	159	53,5	20	115	
71	166	53,5	21	111	

Kunkel phenol	Burstein	EU $\uparrow$	Eu $\uparrow$	Eu $\downarrow$	Eu total
-	-	-	-	-	-
3	13	-	-	-	-
3	26	-	-	-	-
0	30	5	62	103	170
3	13	7	68	131	206
-	15	19	100	123	242
-	12	19	109	99	227
5	21	17	99	116	232
5	30	-	-	-	-
3	18	6	63	97	166
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
3	35	-	-	-	-
0	30	-	-	-	-
6	28	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
0	28	8	96	167	171
-	-	-	-	-	-
5	25	10	74	172	256
-	18	-	-	-	-
5	27	5	84	175	264
-	26	-	-	-	-
-	26	-	-	-	-
-	-	7	80	168	255
5	17	-	-	-	-

5) ROLE DU Mg^{++} DANS LES MECANISMES CONNUS DE DEFENSE

A - Généralités

B - Systèmes de défense spécifiques

- 1) rappel
- 2) Mg et anticorps
- 3) Mg et complément
 - a) généralités
 - b) fonction hemolytique du C'
 - c) fonction bactériolytique du C'
 - d) complément de lysozyme
 - e) complément et virus
- 4) le thymus et les organes hématopoïétiques chez le rat carencé en Mg^{++} ; résultats expérimentaux

C - Systèmes de défense non spécifique

- 1) Mg^{++} et properdine
 - a) rappel
 - b) faits expérimentaux et cliniques
 - c) la catalase

D - Mg^{++} et phagocytose

- a) définition
- b) faits expérimentaux et cliniques
- c) lysosomes

E - L'interféron

- 1) définition
- 2) mécanisme d'action
- 3) rôle du Mg^{++}

F - Conclusion

5) ROLE DU Mg^{++} DANS LES MECANISMES CONNUS DE DEFENSE

A - Généralités

Les défenses immunitaires sont le moyen pour les mammifères et, en particulier, pour l'homme de se débarrasser aussi bien des cellules vieillissantes que des cellules embryonnaires mutantes et surtout des cellules devenues cancéreuses. Chaque jour, plusieurs milliers de cellules cancéreuses naissent dans l'organisme humain mais celui-ci a normalement les moyens de s'en débarrasser au même rythme et en totalité.

Pour quelles raisons, dans quelles conditions, les cellules cancéreuses qui naissent et meurent chaque jour l'emportent-elles sur les autres ?

On pense qu'il s'agit plutôt en priorité d'un affaiblissement des mécanismes de défense de l'organisme.

Quelle est donc la place du Mg^{++} dans la machinerie immunitaire ?

B - Systèmes de défense spécifiques

1) Rappel

Les lymphocytes B, produits par la moëlle osseuse, fabriquent des anticorps aussitôt libérés dans le sang. Ils sont cytotoxiques grâce au complément qui se fixe sur un des pôles. C'est l'AC^(*) anti-bactérien classique (le lymphocyte B fabrique d'autres AC ne fixant pas le complément, nous les reverrons).

(*) anticorps

2) Mg et anticorps

Les AC sont des protéines. Nous avons vu le rôle du Mg^{++} dans la synthèse des protéines.

Le déficit en Mg^{++} diminue la production cellulaire d'AC :
expérience de Nikolov T.K. et al. (1966) : le Mg^{++} est nécessaire à la synthèse des AC par la rate de poulet cultivée in vitro. Le Mg^{++} intervient à la phase inductive, car après le 4e jour, l'adjonction de Mg^{++} au milieu de culture est sans effet (schéma 1).

Par ailleurs : la formation d'un complexe RNA antigène dans les macrophages comme inducteur des anticorps a été supposée mais non prouvée. Le Mg^{++} serait essentiel à cette formation. Avant d'envisager l'influence du déficit du Mg^{++} sur les organes producteurs d'anticorps, nous allons examiner les rapports Mg^{++} et complément.

3) Mg et complément

Pour bien saisir l'importance du Mg^{++} dans le système de défense spécifique, il est indispensable de faire un rappel des fonctions du complément en indiquant parallèlement l'action du Mg^{++} .

a) Généralités

Le complément est un système complexe de 11 éléments protidiques dont l'activation successive rappelle d'assez près le système de la fibrinogène-formation. Pour que soit détruite la cellule antigénique, il faut que sur le complexe antigène - anticorps, se fixe le complément (C'). Les ions Ca^{++} et Mg^{++} sont essentiels à la fixation et l'activation des 3 premiers facteurs C'1, C'2, C'3, qui forment C'3a activé fixant ensuite C'4 et C'5 en présence de Mg^{++} qui a une action maximale à la concentration de 1 à 2 mM.

.../...

La fixation de C'4 et C'2 est instable et le complexe formé risque de se dissocier si les facteurs suivants, dont la fixation n'exige pas la présence du Ca et du Mg, n'interviennent pas. Sont fixés dans l'ordre : C'3, C'5, C'6, C'7, C'8, C'9. L'hémolyse en cas d'hématies ou la lyse cellulaire se produisent alors.

b) Fonction hémolytique du complément

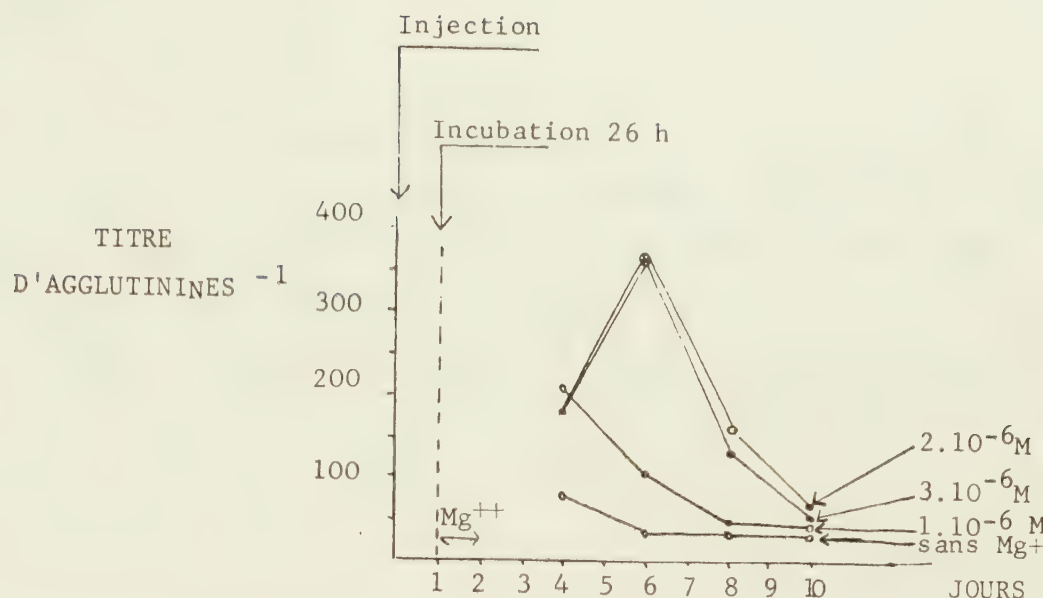
Le graphique de G.H. Wirtz et S.A. Westfall montre clairement l'importance des ions Ca et Mg^{++} dans la fonction hémolytique du C' (schéma 2).

c) Fonction bactériologique du complément

Elle semble de même type que son activité hémolytique (J.C. Michael et al). D'un point de vue bactériologique, il faut noter (L.H. Muschel et al. 1966) que l'adjonction de Mg^{++} à un sérum diminue son pouvoir bactéricide vis-à-vis de germes gram négatif grâce à son action favorable sur la résistance des germes en question. Dans ce cas, l'excès de Mg agit vraisemblablement, d'une part, en diminuant l'activité du complément, celle-ci étant maximale pour des concentrations relativement faibles en Mg^{++} et, d'autre part, en stabilisant la membrane bactérienne et en renforçant sa résistance à l'action lytique du complément.

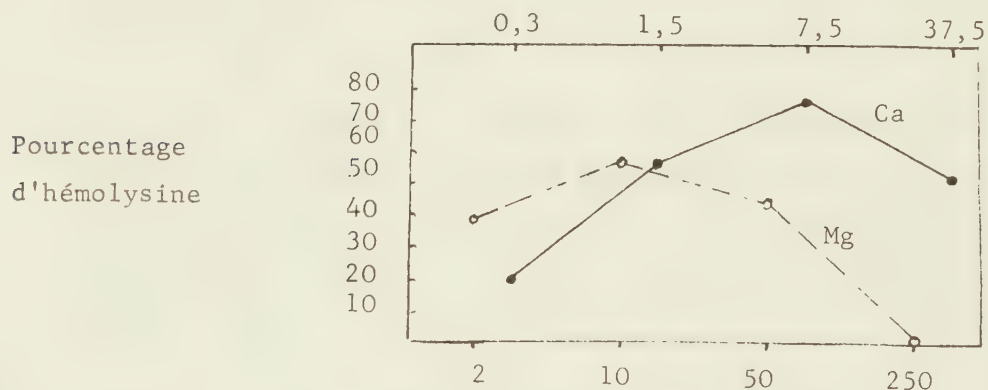
d) Complément et lysosyme

Si les cellules animales sont toujours détruites par le complexe anticorps complément de nombreuses bactéries nécessitent l'adjonction de lysosyme à cette combinaison pour être lysée. Toutefois, la différence entre ces deux catégories de cellules n'est pas absolue puisqu'une altération de la membrane des bactéries obtenue en supprimant l'ion Mg^{++} du milieu permet la lyse cellulaire avec les seuls anticorps et complément.



Influence de différentes concentrations en ions Mg^{++} ajoutées seulement au premier jour de la culture. La solution de Hanks est dépourvue de Mg^{++} .

D'après T.K. NIKOLOV, 1966



Variation de l'hémolyse en fonction de la concentration en Ca et en Mg. La concentration magnésique pour la courbe marquée Ca était de $1 + 10^{-3}M$. La concentration calcique pour la courbe marquée Mg était $1,5 + 10^{-4}M$.

D'après G.J. WIRTZ, 1967

e) Complément et virus

La fraction C'4 du complément (activée par le Mg^{++}) pourrait avec la fraction C'1 contribuer à neutraliser le pouvoir infectant du virus de l'herpès en recouvrant le complexe fourni par le virus et l'anticorps de manière à l'empêcher d'attaquer les cellules. On sait tout l'intérêt que les cancérologues portent aux virus herpès like : mononucléose infectieuse, lymphome de Burkett, virus du cancer du naso pharynx (NPC).

- 4) Le déficit en Mg^{++} influence les organes producteurs d'anticorps.

Le thymus

Quelques faits d'ordre général :

Plus d'un demi siècle après, SOMAN S.P. a étudié 20 tissus d'individus morts accidentellement et apparemment sains. Il a dosé dans ces tissus les principaux ions dont le Mg^{++} . Il a trouvé que le thymus est l'organe le plus riche en Mg^{++} : 0,38 mg/g de tissu frais.

NOURRY P. a montré en 1904 en analysant le rapport Ca/Mg^{++} dans différents tissus que la quantité de Mg^{++} croît avec l'importance physiologique de l'organe considéré. Il montre surtout que le thymus contient, au point de vue minéral, surtout du Mg^{++} .

Cet organe, riche en Mg^{++} , disparaît à l'adolescence de façon progressive. Or, le lait, seul aliment des nourrissons, contient très peu de Mg^{++} .

On peut se demander, par analogie avec le rôle du foie, si le thymus ne sert pas de réserves de Mg^{++} pour le nouveau-né.

Il faut faire ici une parenthèse à propos du thymus. Nous savons qu'il existe plusieurs populations de lymphocytes qui ont tous leur origine dans la moëlle osseuse. Nous avons vu que les lymphocytes B correspondent à la définition des cellules secrétant des AC circulants. Mais, ceux-ci sont de deux sortes :

- cytotoxiques, déjà cités, agissant grâce au complément
- AC capables de reconnaître les AG mais pas de fixer le complément.

D'autres lymphocytes sont appelés T parce qu'ils passent par le thymus. Ils ne libèrent pas d'AC, mais portent des "récepteurs" de membrane analogues aux AC. Elles se branchent sur les cellules antigéniques qu'elles détruisent (d'où leur nom de "lymphocytes tueurs"). Elles interviennent principalement dans les cas d'hypersensibilité retardée.

Lymphocytes B et T coopèrent ou entrent en concurrence car les AC des lymphocytes B qui ne fixent pas le complément, peuvent occuper les sites antigéniques d'une cellule tumorale empêchant ainsi les lymphocytes tueurs de les détruire. D'où leur nom d'AC facilitants.

La notion d'AC thymodépendants précisée, voyons quels sont les faits rapportés à propos de thymus et Mg^{++} (voir au chapitre I "Cancérogénèse expérimentale"...).

Chez le rat soumis à un déficit magnésique, P. BOIS observe dans certains cas l'apparition de thymomes malins. Par ailleurs, A.D. PERRIS et al. (1967) montrent que l'injection de Ca peut déclencher une activité mitotique très nette dans les thymocytes du rat. Le déficit magnésique entraînant dans cette espèce une hypercalcémie, celle-ci pourrait avoir un rôle analogue à celui du Ca exogène et entraîner une prolifération des thymocytes. L'influence des glandes endocrines peut jouer, le Mg^{++} entraînant, lors de son déficit, une diminution de la sécrétion de cortico stérone et une augmentation de celle de l'aedostérone.

Battifora H. a observé les effets du Mg^{++} sur les lymphocytes : les lymphocytes augmentent en nombre absolu chez des rats carencés totalement en Mg. L'hypertrophie et l'absence d'involution du thymus est retrouvée chez la plupart des rats, ainsi qu'une splénomégalie.

L'hyperplasie du thymus a été particulièrement étudiée par Jasmin G. qui pèse le thymus des rats déficients en Mg^{++} sacrifiés à des intervalles réguliers. Il trouve une augmentation du poids et généralement une hypertrophie du système lymphatique particulièrement chez les rats survivant après 50 jours de régime carencé en Mg.

Que signifie donc cette hyperplasie du thymus et du tissu lymphoïde dans la carence en Mg^{++} chez le rat ?

Expériences de Battifora H. : il étudie d'abord la production des AC circulants (immunité humorale) par des titrages répétés de l'hémolyse contre des GR de mouton après leur injection en intra péritonéal chez des rats carencés en Mg et des rats contrôles. Dès 5 jours après l'injection de globules rouges hétérologues, le taux d'hémolyse est plus bas chez les rats carencés que chez les rats témoins.

L'immunité cellulaire : Battifora H. l'étudie par l'induction d'une encéphalomyélite allergique expérimentale. Elle a été transmise avec succès, par injection de lymphocytes sensibilisés, dans une série de receveurs.

Dans l'expérience de l'auteur, on injecte à des rats une solution encéphalopathogène. Les injections sont pratiquées avant, au début, et pendant une carence aiguë en Mg^{++} et à des rats contrôles. Au total, les rats carencés ont développé moins de manifestations neurologiques (paralysies) et un plus petit nombre de lésions de leur SNC. La déficience en Mg^{++} a joué

un rôle protecteur contre l'encéphalomyélite. Puisqu'un mécanisme immunologiquement compétent est nécessaire au développement de cette maladie expérimentale, il s'ensuit qu'il doit exister un dysfonctionnement des mécanismes d'immunité cellulaire dans la déficience en Mg^{++} . Les immunosuppresseurs exercent une action favorable sur l'allergie encéphalomyélitique expérimentale en ayant un effet protecteur grâce à leur effet sur les lymphocytes.

Tels sont les faits apportés par Battifora H. sur les rapports déficit en Mg^{++} - thymus - immunité.

Stachura J., pour sa part, a étudié (1971) entre autres organes, l'effet du déficit en Mg (et de l'excès de Mg) sur le thymus et le système hématopoiétique. Il a utilisé des rats de souche Wistare pesant 50 à 70 mg et de même âge et même sexe (mâles). Certains groupes sont carencés en Mg^{++} , d'autres servent de témoins.

Ses résultats sont les suivants :

Sur le thymus : la modification essentielle dans cet organe a été la disparition des petits lymphocytes et la prolifération simultanée des cellules réticulo endothéliales. De plus, dans deux cas, a été constaté dans le thymus de petits foyers de parathyroïdes et, dans deux cas, la présence de petites poches recouvertes uniquement par un epithelium cylindrique ou cubique caractéristique. L'évolution dans le temps des modifications morphologiques du thymus ont été les suivantes : à partir de la 3e semaine de régime carencé en Mg^{++} , le thymus a diminué de volume. Mais, à partir de la 6e semaine, un des lobes (l'auteur ne précise pas le côté) a augmenté de volume. Dès la 3e semaine, la corticale s'appauvrit en thymocytes qui disparaissent progressivement. Les corpuscules de Hassal deviennent rares, de petits amas de cellules reticulo endothéliales se forment dans tout l'organe. Quelques cellules épithéliales

isolées sont encore visibles à la 4e et à la 5e semaine. Dans les semaines suivantes, pour la moitié des cas, prolifèrent des cellules à cytoplasme assez abondant, faiblissement eosinophile, à grand noyau absorbant l'hématoxyline, avec un réseau de chromatine peu net. Les mitoses sont fréquentes, irrégulières. Tout ceci aboutit à un effacement total de la structure du thymus. Les grands lymphocytes et les lymphoblastes n'ont pas été touchés par ces remaniements.

Les ganglions lymphatiques : il existe une diminution des petits lymphocytes de la partie corticale. Les centres réactifs ont continué de présenter une activité mitotique. Les modifications les plus importantes ont concerné la limite de la substance corticale et médullaire des ganglions et la substance médullaire elle-même. Par ailleurs, existent une surcharge par des plasmocytes et une prolifération de cellules réticulées avec de nombreuses mitoses dans la partie médullaire.

Rate et moëlle : il existe une hyperhémie de ces deux organes. De plus, pour la rate, le développement ultérieur du système hématopoiétique dans la pulpe rouge est peu important et on observe une accumulation de plasmocytes, dans certains cas, le long des travées.

De telles constatations n'ont pas été retrouvées chez les animaux non carencés en Mg^{++} qui servaient de témoins, non plus que chez un groupe de rats qui, dans la suite de l'expérience ont été hypermagnésiés.

Nous citerons encore dans cette partie réservée aux mécanismes de défense spécifique, les recherches de Reding R. de Bruxelles, concernant l'hypothèse d'un facteur antinéoplasique dans la fibre musculaire striée.

Une des malades de Reding souffrant d'une volumineuse tumeur gastrique avait reçu par erreur une injection intra-musculaire de 40 grammes de solution concentrée de $\text{So}_4 \text{Mg}$. Quelques semaines plus tard, la malade était cliniquement guérie. Reding a rapproché les deux faits et injecta à une série de cancéreux incurables du Mg^{++} en intra-musculaire au niveau de la cuisse : sulfate de Mg^{++} 30 à 45 g en solution à 35 à 45 %, chlorure et nitrate de Mg^{++} : 16 à 20 g en solution à 15 %, en dose unique ou en 2 ou 3 injections à quelques heures d'intervalle.

L'expérience porta sur 161 cancéreux et les résultats furent les suivants : fonte rapide et durable de la tumeur 17 fois (10 %), régression perceptible 36 fois (20 %), résultat nul : 110 fois (70 %).

L'auteur rapporte les effets favorables à la libération d'un facteur antinéoplasique au cours de la lyse musculaire in vivo produite par de fortes doses de sels de Mg^{++} . La résistance classique de la fibre musculaire striée vis-à-vis des néoformation l'action évoquée par certains d'une action antinéoplasique des hydrolysats totaux de muscles vont dans ce sens.

En fait, depuis ces travaux, divers auteurs américains ont expérimenté plusieurs centaines d'échantillons tissulaires de l'organisme et montré que cet effet antitumoral est obtenu dans tous les cas. Ainsi que le pensait Reding, il ne s'agit donc pas d'un principe actif spécifique, mais d'une stimulation très générale des mécanismes de défense de l'organisme.

C - Systèmes de défense non spécifiques

1) Mg⁺⁺ et système properdine

a) Rappel

La properdine, découverte en 1954 par L. PILLEMER et al., joue un rôle important dans l'immunité naturelle non spécifique. On lui attribue la propriété bactéricide du sérum normal. Mais, elle ne participe pas à la réaction antigène - anticorps. Elle est libérée par lyse des lymphocytes. C'est une protéine normale du sérum. Elle est absente chez 20 à 25 % des sujets normaux. Elle ne devient active qu'en présence de la fraction C3' du complément et de Mg⁺⁺.

Il existe probablement une liaison entre le système antigène - anticorps - complément et le système properdine. Le Mg dans les deux cas intervient à divers stades du déroulement des processus de défense. La properdine agit rapidement "en urgence", la réaction antigène - anticorps est plus tardive, peut être parce que plus spécifique.

Le rôle et le site d'action du Mg⁺⁺ semblent moins bien précisés pour la properdine que pour le complément.

A la charnière des relations cancer - Mg⁺⁺ - properdine, s'articule le problème de l'allergie. Car, dans certains cas, les réactions cellulaires peuvent être orientées de façon à augmenter globalement la résistance de l'hôte vis-à-vis d'un spectre large d'agressions bactériennes, virales ou même tumorales. C'est par cette réponse non spécifique que s'exerce le rôle de surveillance dévolu au système immunologique.

On sait aussi que les personnes qui présentent des déficiences immunitaires ont davantage de tumeurs que les autres. Mais qu'en revanche celles qui sont fréquemment sujettes aux allergies sont moins atteintes de cancers que la moyenne générale.

b) Faits expérimentaux

Tout cela nous permet de citer ici un intéressant travail de Gromova W.N. et al. sur le déficit en Mg^{++} dans les allergoses respiratoires de l'enfance. Dans leur étude, outre d'autres facteurs, les auteurs ont examiné la teneur en properdine et Mg chez 115 enfants atteints d'asthme bronchique pendant les accès aigus. Chez tous les enfants, la teneur en Mg^{++} dans le sérum a été nettement diminuée ($0,98 \pm 0,3$ mval/l) et simultanément le taux de properdine ($0,8 \pm 0,17$ v) ainsi que le taux de C' sont réduits. La cause du déficit en Mg^{++} est très complexe et non élucidée. Elle dépendrait partiellement du déplacement important de l'équilibre acidobasique pendant la période des accès, ce qui conduit à l'élimination du Mg^{++} de l'organisme (selon Kaplauski S.).

La chute du taux de properdine est lié à sa fixation à des substances du type polysaccharidique, or, dans l'asthme se produit une augmentation du taux des mucopolysaccharides acides (chez les cancéreux, le taux de mucopolysaccharides est toujours augmenté). Ces résultats sont en contradiction avec la notion de cancer moins fréquent chez les allergiques.

Chez 40 enfants dont l'asthme s'accompagne de processus inflammations pulmonaires, les valeurs plus élevées des composants du système properdine témoignent certainement du rôle de l'infection en tant que facteur qui mobilise les réactions immunologiques de réponse de l'organisme. Le système réticulo endothélial répond probablement à l'agent de stress par une production accrue de properdine et de complément et, par suite, leur valeur augmente dans le sérum sanguin.

c) La catalase

On peut conclure ce chapitre sur properdine et cancer en citant Voisin A. qui, à propos des mécanismes non-spécifiques de l'organisme constate une variation opposée chez le cancéreux entre la properdine -qui diminue dans le tissu tumoral- et la catalase qui augmente alors que dans la maladie infectieuse les deux augmentent parallèlement.

D - Mg⁺⁺ et phagocytose

a) définition

Parmi les systèmes de défense non-spécifiques, la première place revient certainement à la phagocytose. Sous ce terme, on désigne un phénomène complexe qui concerne deux types de cellules : les macrophages et les microphages, ces derniers étant, en fait, les granulocytes sanguins classiques, les polynucléaires neutrophiles.

b) expériences

Ce sont les recherches de D.J. Wilkins et A.D. Bangham (1964) qui permettent pour la première fois d'aborder quantitativement l'effet du Mg⁺⁺ sur la phagocytose de particules de latex. C'est à la concentration de 10⁻³ M que Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺ montrent leur maximum d'action ou la phagocytose. Au-delà de cette concentration, ils deviennent inhibiteurs. De même, si on appauvrit le milieu en Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺ par l'EDTA, on diminue la phagocytose (F. Allyson Jr et al. 1963 ; J.C. Hirsch et al. 1964 ; Delaunay et al. 1946).

Les leucocytes de rats pré-traités par le cortisol présentent in vitro une capacité de phagocytose réduite qui est restaurée en milieu pauvre en phosphates. Cette restauration est attribuée à l'effet du Mg⁺⁺. Les ions Mg⁺⁺ et Ca⁺⁺ apparaissent donc essentiels à la phagocytose.

Notons aussi que le mécanisme spécifique et non spécifique trouvent dans la phagocytose un exemple d'action corrélative car si le sérum contient des anticorps spécifiques, l'opsonisation sera beaucoup plus marquée qu'avec un sérum dépourvu d'anticorps spécifiques.

c) Lysosomes

Enfin, notons que les lysosomes des phagocytes peuvent constituer un organe de défense contre les virus (au même titre que contre les germes extra ou intra-cellulaires bactériens). Mais, il peut aussi favoriser leur multiplication en libérant l'acide nucléique viral de ses enveloppes lui permettant ainsi de se multiplier.

Dans une cellule vivante, il importe au plus haut point que les parois du sac qui contient les enzymes digestifs (le lysosome) demeurent parfaitement imperméables. C'est là un phénomène actif nécessitant un travail permanent demandant de l'énergie fournie par l'A.T.P. On conçoit donc aisément que tout ce qui va perturber la recharge énergétique de la cellule puisse avoir les pires conséquences. Ainsi, toute chute de l'énergétique cellulaire aboutit à la nécrose de la cellule générale ou partielle. Inversement, tout ce qui fournira aux cellules une activité énergétique accrue s'opposera aux menaces de nécrose.

Certains hydrocarbures, certains gondrons qui pénètrent dans les cellules cutanées ou autres seraient capables d'altérer les parois des lysosomes et de déclencher des mitoses. On pourrait ainsi expliquer leur rôle cancérigène. Certains virus auraient une action identique. Toute substance capable d'améliorer la résistance de la paroi des lysosomes s'opposera à l'effet de ces agents agressifs. Or, les ions divalents Ca^{++}

et Mg^{++} jouent un rôle dans l'intégrité de la membrane.

Il n'est pas sans intérêt d'ajouter ici que les anticorps neutralisant les toxines auraient finalement pour effet de protéger les membranes lysosomiques, et, nous avons vu le rôle du Mg^{++} dans la synthèse protéique et donc celle des AC.

E - L'interféron

1) définition

Il s'agit d'un groupe de protéines induit non seulement par des virus, mais par d'autres micro-organismes, des substances biologiques, des acides nucléiques, des polymères synthétiques. Ainsi, il n'y a pas un interféron mais des interférons.

2) mécanisme d'action

Leur mécanisme d'action sur les virus a été étudié. Leur action passe par l'intermédiaire de la cellule : l'interféron semble se lier à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Il n'est pas spécifique du virus mais de l'espèce. Aussi bien pour les virus ARN que pour les virus ADN, les études faites in vitro ou dans des systèmes acellulaires, montrent que l'interféron empêche la synthèse de protéines indispensables à la replication virale dans le complexe ribosomal, donc au stade de traduction de l'information virale.

Pour Marcus et Salb, l'interféron agirait par l'intermédiaire d'une protéine inhibant la traduction : C.P.I.T. L'interféron est actif sur la croissance de cellules tumorales in vivo et in vitro, mais il n'altère la cellule normale.

3) Interféron et Mg^{++}

Or, la synthèse d'interféron nécessite la présence de Mg^{++} . D'autre part, le rapport Ca/Mg^{++} joue un rôle important au niveau des phénomènes de membrane par l'intermédiaire de laquelle agit l'interféron. On voit qu'à ces deux niveaux le Mg^{++} intervient dans la possibilité d'un effet anti-tumoral de l'interféron, effet dont les applications thérapeutiques sont actuellement étudiées.

Nous terminerons ces lignes consacrées à Magnesium et défenses immunitaires en signalant les travaux de C. Pechery et Durlach et Héurotte J.C. sur Mg et infection dans lesquels on relève que :

c'est aux périodes où physiologiquement la magnésémie est la plus faible, que l'on constate la plus grande fréquence d'infections telles angines, rhume, grippe, etc... Ceci suggère un accroissement de la susceptibilité aux infections en raison inverse du taux de Mg sanguin. Il existerait donc, pour ce qui est du terrain sur lequel se développe l'infection, un déficit préalable en Mg.

2e partie

Deuxième partie :

LES DONNEES CLINIQUES

I - ECOLOGIE.

II - EVOLUTION DU Mg CHEZ L'INDIVIDU CANCEREUX.

III - RELATIONS ENTRE Mg ET THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE.

,

CARTE de la MAGNÉSIE

d'après la carte publiée au 1/500 000 par le Ministère des Travaux Publics

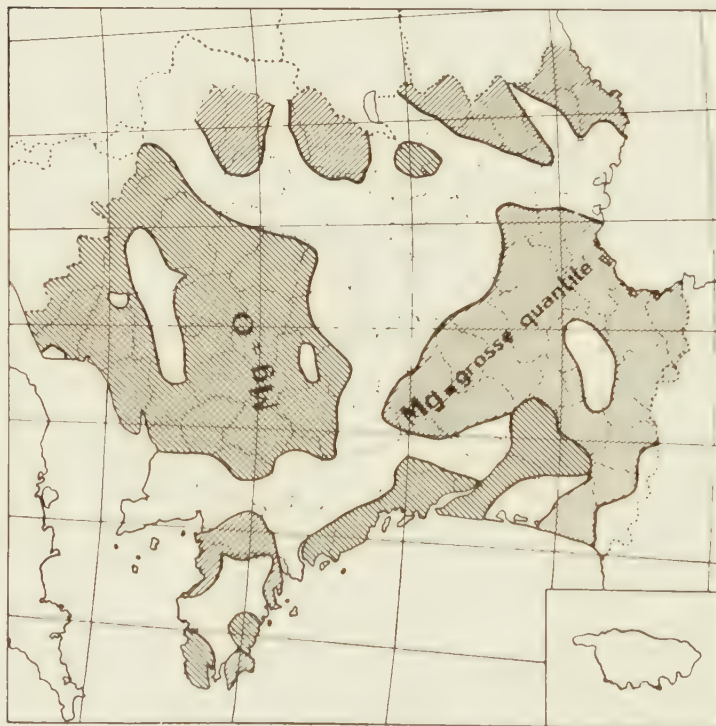


Figure 38

CARTE du CANCER



Figure 39

I - ÉCOLOGIE

Quelques auteurs ont fait des recherches sur les conditions écologiques du développement des maladies prolifératives en soulignant le rôle du déficit magnésique.

1) Les précurseurs : Delbet P. a largement soutenu l'hypothèse d'une relation directe sol - cancer dans le sens suivant : le cancer est statistiquement plus fréquent, de manière significative, dans les populations vivant sur des sols riches en Mg^{++} et inversement.

Robinet G. lui fournit des arguments précis vers les années 1930.

La méthode de Robinet consiste à comparer la carte géologique d'une région (établie par géologues sans arrière pensée de statistique cancérologique) et la carte de mortalité et morbidité par cancer de cette région. Il considère uniquement les villes de moins de 5000 habitants, pensant que dans ces agglomérations, la population vit plus directement de son environnement naturel, et en particulier de son sol pour ce qui est des aliments.

Il obtient ainsi des concordances frappantes, en particulier, pour la France, en ce qui concerne les départements du Haut-Rhin, Bas-Rhin, Moselle.

Sous l'impulsion de P. Delbet, il applique sa méthode à la Hollande, l'Angleterre, le Pays de Galles, la Belgique, le Grand Duché de Bade, puis à l'Asie (Indochine), l'Afrique du Nord et l'Afrique Noire ; à l'Égypte enfin (en particulier une corrélation est nette entre les conditions géologiques, alimentaires, et la fréquence d'épithéliomas gastriques et de la vessie). Partout où l'alimentation et le sol sont riches en Mg le cancer est rare et inversement.

De plus, dans les villes européennes où les noirs adoptent le pain blanc, le sel raffiné, les fruits et légumes de provenance lointaine, les conserves, ils sont atteints de cancer en même proportion que les blancs.

2) Recherches modernes : elles confirment l'hypothèse de Delbet.

ALEKSANDROWICZ J. (1970) et al.

Les populations d'Extrême-Orient consomment plus de Mg que celles de pays occidentaux. Il est possible qu'en cela réside l'existence de l'apparition considérablement plus rare en Pologne des leucémies lymphatiques que chez les sujets et le bétail en Extrême-Orient.

Dans le but de la démonstration de cette hypothèse, les auteurs ont entrepris des recherches en commun avec les Chaires de l'Ecole Supérieure d'Agriculture pour déterminer le Mg assimilable dans les sols des terres cultivées, sur les territoires desquels la morbidité de la leucémie chez les hommes et le bétail est particulièrement élevée. Les recherches ont été exécutées dans le district où les indices des leucémies sont de 26,8 pour les humains et 78,13 pour le bétail (pour 2 = + 0,614 ; pc 0,002).

Dans ce district, ils ont étudié le sol sur les terrains de Okocim - Pomianowa où existe depuis des années un foyer de leucémie du bétail, et dans le voisinage auprès des rues n° 1 et n° 3 où vivent 5 malades atteints de cancers habitant dans deux maisons voisines.

La réaction du sol est fortement acide (ph d'environ 5) et la valeur en Mg oscille entre 2,0 et 10,0 mg/100 g de sol.

.../...

(Par contre, le sol, dans un terrain de contrôle (District de Tarnow) où il n'a pas été constaté depuis des années d'affections prolifératives des humains et des animaux, possède dans la majorité des échantillons un ph 6 - 7 et un taux de Mg entre 10 et 20 mg pour 100 g de sol).

En 1966, Akimitsev V. et Mitlin Z., ont établi une relation significative entre la morbidité par cancer de l'estomac et différentes régions du globe pauvre en Mg.

BAZIKIAN K.L., (1971) explique une étude récente sur la morbidité du cancer gastrique en Arménie en rapport avec une carence magnésique de l'eau potable.

Le sol arménien est, en général, riche en Mg : 3,45 %. Le lac Sevan qui irrigue 30 % des terres est un des trois lacs mondiaux les plus magnésiques (60 mg/l), et la rivière Hradzan qui y prend sa source : 51,5 mg/l.

L'enquête porte sur 24 557 cas de tumeurs malignes -dont 5 136 cancers de l'estomac- entre 1947 et 1966.

Les résultats confirment que dans les régions où l'eau potable contient peu de Mg (5 à 15 mg/l), la fréquence du cancer gastrique est élevée et vice-versa. La corrélation est de $-0,77 \pm 0,034$. 16 régions ont un taux de Mg dans l'eau potable supérieur à 30 mg/l. Pour certaines même le taux atteint 51,3 mg/l.

Les régions où le cancer est le plus fréquent ont un taux compris entre 5 et 8 mg/l d'eau potable.

Le rôle des sels de Mg est énorme pour les plantes. Ils entrent dans la composition de la chlorophylle et participent aux processus d'assimilation. En cas de déficit en Mg, la croissance végétale est interrompue.

Pour enrichir le sol en Mg, on utilise actuellement des composés de borate de magnésium et potassium par exemple. Ils permettent une accumulation magnésique dans les plantes et, par conséquent, un apport à l'organisme humain.

Les faits présentés ci-dessus établissent donc des bases en faveur d'une entreprise prophylactique, qui repose sur le rétablissement de l'équilibre perturbé dans la nature, dans le domaine des éléments minéraux du sol, déterminé par une fertilisation exclusive avec prédominance de potassium.

Il semble souhaitable de suppléer dans ce procédé à la carence en Mg assimilable et de corriger l'acidité du sol.

.../...

II - EVOLUTION DU Mg CHEZ L'INDIVIDU CANCEREUX

En 1960, Von A. STRIEBEL dose l'excrétion urinaire du calcium et du magnésium chez 86 cancéreux : estomac et intestin (15) ; poumon (12) ; sein (24) ; prostate (6) ; rein (3) ; divers (26).

Les résultats donnés en mEq sont classés en trois types

- type 1 : Ca/Mg $<$ 0,8 (32 cas)
- type 2 : Ca/Mg entre 0,8 et 1,2 (4 cas)
- type 3 : Ca/Mg $>$ 1,2 (50 cas)

Un taux normal a été retrouvé 4 fois contre 50 % chez des individus sains.

Quatre personnes, au cours de l'évolution, passèrent du Type I au Type III à cause d'atteintes osseuses majorant l'excrétion de Ca.

De cette observation, les auteurs concluent qu'au début de la maladie le rapport Ca/Mg est inférieur à 0,8 et que les personnes prédisposées au cancer sont du type I. Ils pensent que le type se transmet des parents aux descendants. En 1966, le même auteur rapporte une série de résultats montrant que parmi 200 cancéreux divers, un rapport normal Ca/Mg n'est apparu que dans 57 % des cas ; parmi 100 sujets exerçant une vie active, 50 ont un rapport anormal et parmi ceux-ci, 4 au cours des 10 années suivantes sont mortes du cancer. Chez ces quatre patients, un rapport Ca/Mg inférieur à 0,8 a été établi.

F.B. de Jorge et al. (1964) étudient la teneur en ions (Cu, Mg, S, P) de malades atteintes de cancer du sein, dans le sérum et le tissu mammaire, par absorption spectrophotométrique. L'échantillonnage comprend 23 femmes de 31 à 85 ans. Les tumeurs sont d'étiologies diverses.

Les résultats montrent que :

- 1) dans le sérum : la concentration en Mg est significativement augmentée par rapport aux taux normal. Le Ca reste normal ; le Cu est augmenté tandis que l'activité oxydasique cuivrique est dans les limites de la normale. Habituellement, l'augmentation du Cuivre dans un tissu est accompagnée de celle de l'activité de l'oxydase cuivrique.
- 2) dans le tissu mammaire, l'auteur discute essentiellement le taux de Cu dont le chiffre est significativement augmenté. Le Mg et les autres ions n'ont pas varié de façon significative par rapport à la normale.

M. H. SELTZER et Al. (1970) font les mêmes dosages également dans des cas de cancers du sein pour le Mg seul. 9 sur 10 des taux sériques sont dans les limites de la normale. Dans le tissu cancéreux, le taux de Mg est significativement plus élevé que dans les tissus contrôles. Il n'y a donc pas corrélation entre les valeurs sériques et tissulaires non plus qu'avec les taux trouvés dans les ganglions envahis par la maladie cancéreuse.

CANELAS H.M. et Al, pour clarifier la composition chimique inorganique des tumeurs du cerveau, font une étude (1967) portant sur les ions Na, K, Ca, P, Mg, Cu, S, dans les cas suivants :

- 9 astrocytomes
- 10 médulloblastomes
- 10 glioblastomes

comparativement au taux de ces ions dans le tissu péri tumoral et du tissu sain.

En ce qui concerne le Mg, il est toujours trouvé élevé dans le tissu tumoral par rapport aux deux autres catégories de tissus.

D'autre part, il est en plus grande concentration dans le tissu péri-tumoral de glioblastome et de médulloblastome que dans le tissu normal. La comparaison entre le plus malin des glioblastomes et médulloblastomes et le moins malin des astrocytomes montre que ce dernier contient des concentrations plus élevées de Mg que les autres types de néoplasmes.

Ainsi, on trouve des concentrations de Mg plus élevées dans le tissu tumoral cérébral que dans le tissu non tumoral. Il en est d'ailleurs de même pour le Ca et le Cu. Ces résultats s'opposent à ceux d'Alexander et Meyerson (1938).

MADAJEWICZ S. et Al. (1970) rapportent pour leur part des dosages du Mg, du plasma et de l'ultrafiltrat plasmatique dans des cas de cancers du sein, cancer du cerveau, myelome multiple, ovaires.

Ce taux est élevé dans tous les cas, mais pour les cancers du sein seulement quand ils s'accompagnent de métastases osseuses sauf pour les tumeurs de l'ovaire où il ne s'élève que pour les dosages plasmatiques.

Les taux sont abaissés dans les cas de cancers du sein sans métastases osseuses ni péritonales.

ABATE S. et Al. recherchent les variations du Mg plasmatique (1971) dans des cas de cancers divers : 6 cancers de l'oesophage, 3 de l'estomac, 4 de la jonction recto-sigmoïdienne, 2 des ions biliaires, 4 du poumon, 6 du sein, 2 du rein, 3 de la thyroïde.

Ils précisent que 8 de ces malades sont testés en phase initiale de la maladie, 9 à un stade avancé et 13 sont examinés en état de cachexie cancéreuse.

Résultats : 21 fois le taux de Mg est inférieur à 1,6 mEq/l ; 9 fois il est normal. Le taux le plus bas a été trouvé chez les malades cachectiques.

Les auteurs concluent que l'état cancéreux n'est pas important par lui-même dans le déficit plasmatique en Mg.

Hélène Eastman-Martin rapport une étude de la magnésémie dans le myclome multiple montrant la diminution de ce paramètre (1971).

Tous les travaux que nous venons de voir étudient les variations du Mg chez des patients atteints de tumeurs solides.

SULEK K. et Al regroupent dans une même étude des résultats portant sur des tumeurs solides et des cancers du sang (1971).

Technique opératoire : l'étude porte sur 100 malades : 50 femmes et 50 hommes de 11 à 83 ans, atteints de néoformations malignes à des stades évolutifs divers :

- 26 cancers du tractus digestif,
- 15 avec un cancer des poumons et du larynx,
- 14 avec des affections prolifératives du système réticulo-eudothélial (parmi lesquelles des malades avec leucémie lymphoïde),
- 13 avec un cancer du sein,
- 10 avec un cancer de l'appareil génital,
- 7 avec une leucémie myéloïde,

7 avec des néoformations du SNC,

8 avec des néoformations d'autres appareils (os, rein, peau) ou d'une localisation non établie de la néoformation primitive.

Le taux de magnesium a été déterminé dans le sang veineux par un procédé colorimétrique en utilisant le colorant de MANN et YOE. La concentration en Mg^{++} dans les erythrocytes est calculée par la formule :

$$mg \% Mg^{++} = \frac{CKp \ 100 - Cs \ (100 - Ht)}{Ht}$$

CKp = concentration en magnesium du sang total

Cs = concentration en magnesium du sérum

Ht = hématocrite

Résultats :

1) globalement, le Mg est très diminué de façon significative dans le sérum et le sang total. Il est augmenté nettement dans les erythrocytes spécialement dans le cas des leucémies.

2) selon la localisation.

Dans le sérum : le taux le plus bas correspond au cancer du système nerveux central. Il existe une diminution hautement significative dans les cancers génitaux, voies respiratoires, tractus digestif, système lymphoréticulaire :

$$P = \leq 0,01$$

Pour les cancers du sein et la leucémie myéloïde chronique, on trouve des différences significatives avec :

$$P = \leq 0,05$$

.../...

Dans le sang total, il existe une diminution significative importante de Mg sauf pour les leucémies et les néoplasmes du SNC.

Dans les érythrocytes, les taux sont significativement augmentés seulement dans la leucémie myéloïde et les cancers digestifs et accompagnés dans ces cas d'une faible valeur de l'hématocrite. Mais, le Mg érythrocytaire est diminué dans les cancers du sein.

Tous ces résultats sont donc hétérogènes selon le type de tumeur en cause. Analyse des résultats :

- en fonction du facteur "métastases"

Il n'y a pas de différences significatives avec les résultats vus.

- en fonction du traitement

Aucune différence significative même en cas de Roentgenthérapie.

- en fonction de l'âge : idem.

- en fonction de Ht : le taux de Mg érythrocytaire varie en raison inverse du taux de l'hématocrite.

Ces résultats sont donc en faveur d'un rôle du Mg⁺⁺ dans l'oncogénèse. Ils concordent avec ceux de Bois, Gyorkey, Seltzer, Wallach.

Dans le cas de leucémie myéloïde, les résultats s'opposent à ceux d'Aleksandrowicz et Valberg.

Cependant, la constatation d'une valeur accrue du Mg dans les érythrocytes chez les malades avec des néoformations du tractus digestif et avec des leucémies confirme l'opinion de Valberg sur l'absence de relation spécifique entre le taux élevé du Mg⁺⁺ exclusivement et les affections proliférantes du système hématopoïétique.

Au total, il faut retenir :

- 1) la diminution significative de Mg dans le sérum et le sang total sans que le sexe, l'âge, le stade évolutif, l'hématocrite, le traitement radiologique aient influé sur les résultats.
- 2) la valeur diminuée du Mg dans le sang total et le sérum peut avoir une valeur dans le diagnostic des tumeurs malignes après exclusion des autres états entraînant une hypomagnésémie.

Les études que nous envisageons maintenant ne concernent que des cancers du sang.

ALEKSANDROWICZ J. et Al. (1970) déterminent les taux urinaires de Ca et Mg chez des malades leucémiques. Sur la base des résultats de la teneur en Mg et Ca de 24 malades avec une leucémie (leucémie lymphoïde, leucémie aigue, leucémie granulocytaire chronique), les auteurs ont décelé une diminution sensible de la teneur de ces ions dans l'urine de malades atteints de leucémie lymphoïde chronique.

Chez les malades avec une leucémie aigue, on constate un accroissement statistiquement significatif de la teneur en Ca dans l'urine. Le taux de Mg^{++} et de Ca^{++} dans le sérum sanguin, ne se distingue pas significativement dans tous les types de leucémie du taux observé dans un groupe contrôle de sujets sains. Il faut discuter l'importance des écarts décelés pour l'étiopathogénèse des leucémies et des processus néoplasiques.

Valberg C. (1966) cite l'étude de 47 malades porteurs de cancers hématologiques. Dans 53 % de cas, le taux érythrocytaire du Mg est supérieur à la normale.

La concentration plasmatique en Mg^{++} est élevée dans la leucémie myéloïde chronique mais de valeur normale dans les autres maladies.

Ainsi, au total, on connaît très peu de choses au sujet des rapports sur Mg et néoplasmes hématopoïétiques. Un taux bas de Mg urinaire et sérique est rapporté par Striebel chez des malades leucémiques. Valberg et Hering prouvent une augmentation du Mg dans les globules rouges chez les myélofibroses, leucémies aiguës et leucémie lymphoïde chronique.

Il n'y a pas de preuves cependant d'augmentation du taux des cancers chez des malades atteints d'affections entraînant une hypomagnésémie.

Il est possible qu'un blocage de l'activité du Mg ou un trouble à ce niveau ait une incidence étiologique sur la survenue d'un état cancéreux.

.../...

III - RELATIONS ENTRE Mg ET THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE : données en clinique humaine.

Delbet P. rapporte dans ces travaux nombre d'exemples de cas de leucoplasie et surtout mammites chroniques diverses que son traitement par des sels halogénés de Mg (Delbiase) a apparemment guéris. On sait que ces lésions peuvent dégénérer.

Il relate également des cas d'épithéliomas glandulaires (de la thyroïde par exemple) qui ont favorablement évolué quand un traitement par sels halogénés de Mg est appliqué. Par contre, il souligne que les sarcomes ne sont pas sensibles chez l'homme (comme chez l'animal d'ailleurs) aux thérapeutiques magnésiques.

Actuellement, la littérature oncologique présente des observations de malades traités par des préparations à base de Mg.

Avant d'en examiner le contenu, rappelons que, dans les conditions expérimentales, la carence en Mg provoque l'apparition d'une leucémie chronique granulocytaire chez les rats qui, en régime normal, sont exceptionnellement atteints de cette maladie ; qu'on obtient, en outre, un accroissement du thymus, un développement excessif des thymocytes ainsi qu'une réaction des lymphocytes avec le caractère d'une réaction maligne ; que dans le sang et les tissus des sujets porteurs de néoformations malignes, des auteurs ont constaté une diminution du taux du Mg ainsi qu'une modification du rapport Ca/Mg enfin, que chez des malades souffrant de leucémie myéloïde chronique, on constate une diminution statistiquement certaine du taux du Mg dans l'urine.

Quels sont les faits observés chez les malades sous traitement comportant, à des degrés divers, du Mg ?

ALEKSANDROWICZ J. (1970) rapporte un travail fait sur 29 malades :

- 12 leucémies lymphoïdes chroniques,
- 12 leucémies aiguës,
- 5 leucémies granulocytaires chroniques.

Le traitement comporte trois comprimés de delbiase par jour. 12 leucémies lymphoïdes chroniques, 5 leucémies aiguës, deux leucémies granulocytaires chroniques, reçoivent exclusivement ce traitement. Les autres reçoivent corrélativement le traitement antimitotique classique.

Les recherches cliniques, hématologiques, biochimiques, sont pratiquées tous les 3 jours pendant 3 semaines.

Résultats :

1) la leucémie lymphoïde chronique (L.L.C).

Pendant l'emploi de la Delbiase, chez la majorité des malades avec L.L.C, on constate déjà dans cette courte période une diminution des dimensions de la rate et des ganglions ainsi qu'une diminution importante de la dureté de ces organes. Chez 5 malades, on observe un accroissement du poids corporel, et, chez la majorité, une reprise de l'appétit ainsi qu'une amélioration de l'état général.

Le taux de Mg dans le sérum sanguin est abaissé de façon insignifiante, de même que pour le calcium. Mais, dans l'urine, le taux de ces ions s'est accru avec cependant une diminution du rapport Ca/Mg.

Le taux de l'hémoglobine varie peu. Les valeurs moyennes de la leucocytose globale passe de 149 566 à 86 620/mm³ : donc, sont diminuées.

Les valeurs moyennes du nombre absolu de granulocytes neutrophiles sont, par contre, assez nettement accrues (4076 à 5710/mm³), de même que les valeurs des plaquettes : 48 000 à 60 000/mm³.

2) leucémie aigue (L.A.)

Seules sont faites des explorations sporadiques n'autorisant pas à des conclusions définitives. Chez 3 leucémies aigües sur 5 recevant exclusivement de la Delbiase, on constate un accroissement de la leucocytose totale ainsi qu'un accroissement du nombre absolu des granulocytes neutrophiles. Chez 2 malades, on constate un accroissement du nombre des plaquettes sanguines.

3) leucémie granulocytaire chronique (L.G.C)

L'emploi de la Delbiase chez ces malades n'a pas d'influence sur la dimension de la rate et des ganglions lymphatiques.

Chez 2 malades sur 5, on n'a pas trouvé de modification du nombre des érythrocytes ni de l'hémoglobine. Par contre, le traitement a provoqué un accroissement considérable de la leucocytose générale et du nombre absolu des granulocytes neutrophiles. Le nombre des plaquettes n'a pas présenté de modifications sensibles.

Au total, il convient de remarquer la différence fondamentale entre la réaction à la Delbiase des malades avec L.L.C et celle des malades avec L.G.C.

Il apparaît que cette influence peut, en particulier être rapportée à une réaction involutive des sels de Mg sur le système lymphoréticulaire ainsi qu'à une stimulation du système des cellules de la lignée médullaire.

Il faut souligner que, chez aucun des malades qui ont reçu de la Delbiase, on n'a observé de phénomènes secondaires importants à l'action de ce médicament.

En résumant l'évaluation de l'influence des sels de Mg sur les leucémies, soulignons donc leur action favorable sur la leucémie lymphoïde chronique, sans pouvoir se prononcer sur la rationalité de l'emploi de ce médicament dans les autres formes de leucémie. L'emploi des sels de Mg dans les cas de L.L.C provoque une diminution des dimensions de la rate et des ganglions lymphatiques, une diminution de leur dureté, un accroissement du poids corporel, une amélioration de l'état général, une augmentation peu importante du nombre des érythrocytes, une diminution de la valeur de la leucocytose (lymphocytose) ainsi qu'un accroissement marqué de la granulocytose neutrophile et du nombre des plaquettes.

L'emploi des sels de Mg dans les L.L.C a accru l'excrétion du Ca. Dans les autres leucémies, on n'a pas observé de réaction analogue. Ce qui semble démontrer des différences dans le métabolisme du Mg dans les divers types de leucémie, et par suite, des différences dans la réaction thérapeutique aux sels de Mg.

HRGOVCIC et Al. (1971) montrent que le taux sérique du cuivre et du magnésium est modifié par le traitement carcinologique classique. 22 leucémies et 15 lymphomes malins sont testés pendant 1 mois chaque semaine ; 17 hommes sains servent de groupe contrôle.

Dans les 2 catégories de malades, le taux sérique du cuivre est significativement plus bas et le taux sérique du Mg est significativement plus élevé pendant le traitement qu'avant.

.../...

Depuis 15 à 20 ans, on utilise un grand nombre de médicaments pour le traitement des affections malignes. Aux doses efficaces, tous les agents chimiothérapiques connus provoquent une inhibition marquée des processus de prolifération dans des tissus particulièrement importants (organes hématopoïétiques, tube digestif) déterminant une leucopénie, une thrombopénie, des troubles dyspeptiques (effet toxique général) une inhibition des réactions de défense de l'organisme.

A côté de la recherche de nouveaux agents thérapeutiques se distinguant de ceux déjà connus, il est intéressant de rechercher des moyens permettant de diminuer la toxicité et d'augmenter l'activité antitumorale des agents chimiothérapiques connus.

GARIBDŽANJAN B.T. et ZAKHARJAN R.A. (1968) étudient l'influence des ions mg sur la toxicité et l'activité antitumorale du Thiotepa.

Les ions Mg inhibent in vitro l'alcoylation par le diméthyl sulfate de la guanine entrant dans la composition des acides nucléiques sur l'azote en 7. Il n'est pas exclu que les ions Mg, en formant des chélates avec les centres réactifs les plus divers, inhibent aussi leur alcoylation in vivo.

D'autre part, de fortes concentrations de Mg perturbent in vitro la concordance entre le code de l'ARN messager et l'anticode de l'ARN ribosomique, ce qui perturbe à son tour le processus de synthèse des polypeptides. On peut s'attendre à ce que les ions Mg, à forte concentration, soient également en mesure de perturber in vivo les processus mitotiques dans les tissus tumoraux et d'influer sur le déroulement ultérieur de la croissance maligne.

La tolérance par l'organisme de fortes concentrations de Mg justifient l'utilisation expérimentale de ce cation.

- 1) Les expériences sur la toxicité sont réalisées chez des souris blanches de 18 à 20 g. La dose létale absolue (DL_{100}) du Thiotépa par administration intrapéritonéale unique est de 25 mg/kg.

Les expériences suivantes étudient l'influence des ions Mg (administration intrapéritonéale unique de 500 mg/kg) sur la survie des souris traitées par une dose létale de Thiotépa.

Les différents traitements étudiés furent les suivants :

- groupe témoin : So_4 Mg, 20 minutes après Thiotépa.
- groupe 1 : Thiotépa et sulfate de Mg simultanés.
- groupe 2 : So_4 Mg, 20 minutes après Thiotépa.
- groupe 3 : So_4 Mg, 40 minutes après Thiotépa.
- groupe 4 : Thiotépa, 20 minutes après So_4 Mg.
- groupe 5 : Thiotépa, 40 minutes après So_4 Mg.
- groupe 6 : Thiotépa, 60 minutes après So_4 Mg.
- groupe 7 : Thiotépa, 2 heures après So_4 Mg.
- groupe 8 : Thiotépa, 4 heures après So_4 Mg.

Les résultats :

L'administration de So_4 Mg, 40 minutes avant l'injection d'une dose létale de Thiotépa diminue significativement la toxicité du produit : 50 % des souris survivent. En outre, la survie des animaux qui meurent est un peu plus longue que celle des témoins.

2) Expériences sur des rats porteurs d'un sarcome 45 greffé.

Le traitement des animaux commence 5 jours après la greffe du sarcome.

Les animaux traités reçoivent le Thiotépa et le sulfate de Mg par voie intrapéritonéale à la dose respective de 2,5 et 500 mg/kg (40 minutes avant le Thiotépa) à raison d'une injection chaque jour pendant 8 jours.

15 à 17 jours après la greffe, on sacrifie les animaux qui sont pesés ainsi que la tumeur.

L'influence du traitement sur la croissance de la tumeur est exprimée par le pourcentage d'inhibition. L'action générale sur l'organisme est évaluée d'après la variation du poids corporel des animaux traités par rapport aux témoins.

Les données obtenues montrent que le Thiotépa détermine une inhibition marquée de la croissance de la tumeur. Mais, il montre également une action toxique générale marquée sur l'organisme. L'administration combinée de Thiotépa et de sulfate de Mg détermine une légère diminution de l'activité du produit, mais les animaux traités perdent beaucoup moins de poids que ceux qui ne sont traités que par le Thiotépa.

Ainsi, dans le traitement du sarcome 45, le $\text{So}_4 \text{ Mg}$, adjoint au Thiotépa permet d'augmenter entre certaines limites la dose de Thiotépa.

Notons, par ailleurs, que d'après les auteurs de ces expériences, le sulfate de Mg détermine, par lui-même, une inhibition de 41 à 50 % de la croissance du sarcome 45 sans montrer d'action toxique particulière sur l'organisme.

Ceci s'oppose absolument aux données de Delbet qui signale n'avoir jamais pu constater in vitro ou in vivo d'action du Mg sur les sarcomes.

D'autre part, Delbet affirme que le sulfate de Mg n'a pas d'action thérapeutique, mais qu'il faut utiliser des sels halogénés de Mg.

A la suite de ces expériences, BAZIKIAN K.L. (1971) fait une étude analogue avec le cyclophosphamide (Endoxan).

1ère expérience : 212 souris divisées en 5 tests. On étudie l'influence de Mg sur la toxicité du cyclophosphamide employé en intrapéritonéal en dose unique de 300 à 500 mg/kg. Le mg est donné dans l'estomac à la dose de 15 mg/kg. L'observation dure 20 jours. Ce test groupe 46 souris (test I). Dans les tests II, III, IV, V, on étudie l'action du chlorure de 166 souris porteuses de tumeurs d'Erlich sous cutanées ; on les divise en 4 groupes

- groupe I : cyclophosphamide seul.
- groupe II : cyclophosphamide et chlorure de Mg.
- groupe III : chlorure de Mg seul.
- groupe IV : groupe contrôle.

Le traitement commence 5 jours après la greffe tumorale.

Les animaux reçoivent le Mg dans l'estomac à la dose de 60 mg/kg pendant 12 jours.

Dans le second test, on donne du cyclophosphamide en intrapéritonéal à la dose de 50 mg/kg tous les 3 jours ; dans le troisième test à la dose de 40 mg/kg tous les 3 jours et dans les quatrième et cinquième tests à la dose de 20 mg/kg chaque jour.

En cours d'expérience, on suit le poids des animaux et tous les 3 jours, on mesure la tumeur.

Les animaux sont sacrifiés au 13e jour.

En outre, on détermine le poids de la rate et des surrénales.

Résultats :

La survie des animaux est maximum dans le groupe : cyclophosphamide 300 mg/kg + Mg.

Au 20e jour de l'expérience, dans le groupe cyclophosphamide 300 mg/kg, 30 % de souris survivent ; dans le groupe cyclophosphamide plus Mg : 69 % ; dans le groupe cyclophosphamide 500 mg plus Mg : 20 % ; dans le groupe cyclophosphamide 500 mg/kg : 10 %.

2e expérience : 11 souris greffées avec une tumeur d'Erlich 5 jours après la transplantation reçoivent 50 mg/kg de cyclophosphamide.

Mais, les résultats ne sont pas interprétables car seuls, 2 animaux survivent.

- 3) Trois tests sont effectués avec des doses thérapeutiques d'Endoxan. Ils montrent que le chlorure de Mg ne modifie pas l'action antiblastique du médicament.

En conclusion, les résultats de ces expériences, montrent que les souris tolèrent mieux le produit même dans les cas où la préparation leur a été donnée à des doses toxiques. Outre cela, le magnésium ne diminue pas les propriétés anti-tumorales du cyclophosphamide alors qu'il diminue sa cytotoxicité

Dans un autre ordre d'idées thérapeutiques, Hans Nieper (1961) étudie les bases d'expérimentation et d'applications cliniques d'agents transporteurs d'ions. L'auteur veut améliorer le pouvoir de défense du terrain de l'hôte en augmentant le rapport acide pyruvique sur acide lactique. Il a essayé de modifier le taux des substrats en employant une substance transporteuse d'ions, un mélange à 50 % d'aspartate de K et de Mg.

Le point de départ de ces travaux est l'idée que la mesure du rapport acide pyruvique sur acide lactique et du taux d'acide cétooglutarique est très utile pour évaluer la condition du terrain de l'hôte cancéreux et son affaiblissement.

Les aspartates de K et Mg causent une diminution de l'augmentation de la teneur en acide lactique observée chez le cancéreux. Or, l'acide lactique est un des corps essentiellement responsables des lésions vasculaires des tissus péritumoraux.

Kronberg L. et Al (1971) reprend l'idée d'un traitement par l'aspartate de K et Mg chez les patients opérés d'un carcinome.

Chez les sujets atteints d'une affection maligne, on a pu déceler un accroissement de l'acide α cétooglutarique dans le sang total : 0,30 mg %. L'opération n'a pas eu d'effet normalisateur. Mais, après un apport parentéral puis oral continuuel d'aspartate de K et Mg, ce chiffre s'est normalisé.

.../...

103 patients opérés d'un carcinome ont été soumis à ce traitement avec dans les six premiers mois post opératoires

- normalisation de la numération formule sanguine.
- normalisation de l'état général.
- normalisation du poids.

14 patients sont décédés des suites de la maladie principale. 4 autres actuellement opérés depuis 4 ans survivent. 38 % des patients opérés depuis 3 ans sont encore hospitalisés.

Signalons, pour ce qui est des méthodes de traitement magnésique, les résultats obtenus par GROMOWA W.N. et Al. qui appliquent en cas de déficience en Mg dans les allergoses respiratoires de l'enfance la technique de l'électrophorèse magnésique (1971).

85 malades sont traités ainsi pendant des accès d'asthme et des bronchospasmes par une électrophorèse en Mg en association avec une thérapeutique polyritaminique et désensibilisante.

Des électrodes sont apposées le long du thorax ou en travers. La solution est à 5% de sulfate de Mg ; l'intensité à 0,01 - 0,03 mA/cm² de surface corporelle ; la durée : 10 à 15 minutes. Ceci tous les jours ou tous les deux jours 12 à 15 fois.

Il est caractéristique que la teneur en Mg du sérum sanguin des patients traités par une électrophorèse magnésique ait été plus élevée ($1,92 \pm 0,06$ contre $1,33 \pm 0,01$ mval/l) par comparaison avec un groupe contrôle (98 enfants également avec des allergoses respiratoires).

Nous avons vu qu'ANGHILERI RI. propose l'hypothèse qu'une croissance tumorale lente est provoquée par un haut degré de minéralisation du tissu.

Ceci suggère à SELYE (1971) une thérapeutique basée sur l'induction de la calcification tumorale. Les observations rapportées montrant que la calcification tumorale est un signe de bénignité présenteraient donc la calcification comme une réponse défensive de l'hôte.

En ce qui concerne l'effet stimulant du Mg sur les virus, on peut en rapprocher le caractère indispensable de l'ion Mg^{++} pour le développement intracellulaire de bactériophages induits au stade initial de l'incubation (dans les 20 premières minutes). Ce phénomène observé in vitro, pourrait avoir d'intéressantes conséquences thérapeutiques s'il se vérifiait in vivo : un déficit magnésique pourrait s'opposer à l'efficacité thérapeutique du bactériophages et, à l'inverse, la magnésothérapie pourrait la potentialiser.

Mais, les cations bivalents peuvent avoir un rôle défavorable sur l'activité virale (effet inhibiteur) : l'ulcère herpétique de la cornée (auteurs canadiens) est amélioré par le Mg à dose modérée quelle que soit la voie d'apport.

Actuellement, les cancérologues rangent dans la famille herpétique non seulement le virus du lymphome de Burkitt mais aussi celui du cancer du nasopharynx (virus NPC).

Cependant, à forte dose, l'effet du Mg devient stimulant : in vivo Cotte et Al. ont obtenu une auvrexie et paraplégie aggravant l'herpès cornéen expérimental du lapin.

Dans ce chapitre consacré aux interactions thérapeutiques Mg^{++} , nous venons de voir celles qui concernent les traitements médicamenteux et surtout antimitotiques. Mais, on a également quelques données précises relatives au devenir du Mg dans la radiothérapie et son importance dans le mécanisme du radiosyndrome intestinal qu'il soit aigu (et les faits sont alors mieux connus en expérimentation par irradiation totale) ou chronique tel qu'on peut le constater en clinique courante.

TANSY MF. et Al. (1971) étudie 24 malades traitées par irradiation abdominopelvienne pour carcinome ovarien du point de vue des variations du magnésium sérique pendant le traitement.

Il trouve que la survenue du syndrome gastro intestinal est parallèle à la chute du taux de Mg^{++} dans le sérum. Il détermine cette variation par spectrophotométrie atomique.

Les premières études sur l'efficacité d'un traitement magnésique alléatif pour empêcher l'apparition des symptômes sont encourageantes.

L'expérimentation animale par irradiation totale confirme la chute du Mg et l'effet protecteur d'une thérapeutique magnésienne.

AIKAWA J.K. en 1963, BOUKAERT A. en 1968 (chien, rat lapin), ABAEI L. et Al (lapins) montrent que le ionogramme après irradiation totale est perturbé : sodium, chlore, bicarbonates, calcium et magnésium sont abaissés surtout aux doses supérieures à 500 R.

Ils notent en outre une accumulation de Ca^{++} et Mg^{++} dans les globules rouges qui peut résulter de la baisse d'activité de la pyruvate kinase et de l'augmentation du taux de phosphoenol pyruvate.

(L'accumulation de Ca dans l'erythrocyte peut expliquer l'inhibition de l'irradiation sur la glycolyse erythrocytaire).

3e partie

GENERALITES

-:-:-:-

- 1) Intervention du Mg^{++} comme contrôle de l'activité enzymatique.
- 2) Intervention du Mg^{++} dans les mécanismes de transport actif.
- 3) Intervention du Mg^{++} dans la régulation de la synthèse des acides nucléiques et des protéines.
 - a) synthèse du DNA.
 - b) dégradation du DNA.
 - c) synthèse du RNA à partir du modèle DNA (transcription).
 - d) stabilité des ribosomes.
 - e) traduction protéique.
 - f) interventions du Mg^{++} dans les systèmes enzymatiques amenés par les virus oncogènes.
 - g) rôle du Mg^{++} au niveau des histones et protéines acides et non histones.
 - α) thèse de l'amplification génique.
 - β) thèse du démasquage des séquences.
 - δ) cas de perte d'activité d'une enzyme du catabolisme du DNA.
 - §) Mg^{++} et membrane cellulaire : la glycocalix.
 - ξ) problème de la protéine de transport.

.../...

Le magnésium peut intervenir dans l'oncogénèse tant au niveau cellulaire qu'à celui de l'organisme entier.

Son rôle dans la synthèse protéique, la cinétique enzymatique, les phénomènes de membrane essentiellement en liaison avec le calcium nous semble nécessiter un chapitre regroupant les notions actuelles sur tous ces points d'impact du Mg.

1) Intervention du Mg^{++} comme contrôle de l'activité enzymatique

L'effet activateur du Mg consiste en une stimulation de l'enzyme plus qu'à une participation directe à l'activité enzymatique, et l'activation par Mg est souvent liée à l'action d'un autre ion divalent : Ca^{++} par exemple.

(A ce propos cependant, signalons que l'influence du Mg sur le métabolisme du calcium résulte d'une interaction complexe dans l'absorption Mg et Ca : l'excès de Ca limite l'absorption de Mg, la carence en Mg favorise l'absorption de Ca, la surcharge en Mg a un effet variable, le plus souvent favorable sur la résorption du Ca en rapport avec l'équilibre général de la ration.

J. Durlach 1971 et P. Larvor 1971)

Ainsi le Mg intervient comme activateurs d'enzymes telles : enolase, pyruvate kinase ; dans les enzymes de la glycolyse : hexokinases, G.6.P., P. fructokinase, fructosédi-phosphatase, dans la formation du complexe thiamine PP qui catalyse la réduction d'alphacétoacides. De même pour la L. asparaginase dépendant du phosphate de pyridoxal donc de B_6 et incidemment du Mg^{++} (B_6 phosphokinase).

Luehrs a d'ailleurs attiré l'attention sur l'importance de la G.6. Phosphatase et la F.1. Diphosphatase dont l'activité métabolique est insuffisante dans les tumeurs.

Une observation clinique illustre ce point :
NAIRK S.N., et ANDERSON D.E. (1970) relatent que la fréquence de la déficience en G.6.P.D. chez les noirs (données confirmées par Beaconsfield).

Les faits sont les suivants :

Les noirs américains ont une fréquence de déficit en G.6.P.D. de 7 à 17 %.

- 1) chez 269 donneurs de sang masculins : 9,3 % de déficience.
chez 130 donneurs de sang femmes : 3,8 %.
- 2) dans un groupe cancéreux :
 - 237 noirs hommes : 4,6 % de déficience en G.6.P.D.
 - 172 femmes noires : 1,7 %.

La fréquence totale du déficit en G.6.P.D. chez les noirs cancéreux est significativement inférieure à celle d'un groupe contrôle d'individus sains : $p < 0,01$.

- 3) le cancer est plus fréquent chez les femmes noires que chez les hommes de même race.

Nous voyons, par ailleurs, dans ce travail, que des perturbations métaboliques considérables ont été décrites dans les cellules tumorales. Nous parlons ainsi de la catalase. Si on ne peut pas donner, comme le fit Warburg, de valeur causale à une déviation vers l'anaérobiose, on peut cependant penser que les perturbations métaboliques résultent d'une modification de la disponibilité en Mg^{++} et ont des conséquences telles que la sélection de clones cellulaires "déviants" ou aberrants et adaptés à des conditions de vie particulière.

Il faut rappeler d'ailleurs à ce propos le transport de Mg, Ca, Mn sous forme de phosphate dans la mitochondrie et la concentration de Mg dans la mitochondrie : 42 mM/mg de protéine.

Dans des conditions d'activité maximale de l'oxydation phosphorylante, la concentration de Ca peut être multiplier par 20 et celle de Mg par 4.

2) Intervention du Mg dans les mécanismes de transport actif

Les transports actifs sont liés, d'une part, à une disponibilité de radicaux polyphosphates à haut potentiel d'hydrolyse et, d'autre part, à la disponibilité locale de 3' 5' AMP cyclique second messager.

On sait que l'ATP, la phosphorylation des radicaux transportés, puis l'hydrolyse du P sont indispensables pour le transport.

Il est établi également que Mg est très souvent lié à l'ATP avec une constante de dissociation de premier ordre de $1,2 \times 10^{-3}$ mole⁻¹ par seconde. Ceci pourrait permettre d'envisager une intervention de la concentration du Mg au niveau de la perméabilité ; le Mg^{++} intervient dans l'activité de l'adenyl cyclase qui effectue la cyclisation de l'AMP, lequel joue un rôle de régulateur de phosphoryl kinase et permet l'activation des substances devant traverser la membrane : aminoacides, sucres,...

L'effet du Mg sur la synthèse d'AMP cyclique peut se traduire à un niveau stratégique pour la cellule.

Wicks, par exemple, étudiant au N.C.I. les facteurs régulant la synthèse protéique chez les mammifères, montre l'intervention positive de l'AMP cyclique dans la synthèse de tyrosine transaminase.

Les modèles de synthèse protéique chez les mammifères mettent en évidence des systèmes de régulation beaucoup plus complexes et multidépendants par rapport au modèle type opéron.

Dans le cas cité, l'insuline, le glucagon, la théophylline, l'hydrocortisone, jouent un rôle d'inducteur de la synthèse conjointement à l'AMP. Le système de contrôle semble être double : hydrocortisone d'une part, et, de l'autre, AMP cyclique et glucagon.

Citons ici une observation de Raghupathy et Al. sur l'effet stimulant de l'aminophylline sur l'incorporation des amino-acides dans la protéine : en ce qui concerne le Mg^{++} , les résultats expérimentaux montrent que l'effet stimulant de l'aminophylline peut s'observer à toute concentration de cet ion permettant la synthèse protéique. Mais, en l'absence de Mg et à la concentration d'1 m M de Mg, l'incorporation de phenylalanine est faible. A fortes concentrations de Mg, l'effet facilitateur persiste. A la concentration maximum de 8 m M l'effet est encore apparent.

Pour une régulation éventuelle par le Mg de l'adénylcyclase, l'ion magnesium modulant la concentration d'AMP cyclique intervient sans doute dans le "choix" de la synthèse de certaines enzymes donc dans l'orientation de la cellule vers tel ou tel complexe de différenciation.

3) Intervention de Mg dans la régulation de la synthèse des acides nucléiques et des protéines

Le Mg est un ion indispensable à l'activité de certaines enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation des DNA et RNA normaux ou viraux.

En outre, à une concentration supérieure à $10^{-3}M$ in vitro, le Mg permet l'assemblage des sous-unités nucléo-protéiques ribosomiales.

Enfin, le Mg est un cofacteur nécessaire à la fixation de l'aminoacyl t. RNA sur le ribosome.

Une observation clinique nous permet d'imager ce paragraphe :

SONORINO Yoshimoto étudiant en post opératoire le métabolisme de malades porteurs de cancers gastriques, a dosé le taux sérique et le taux urinaire de Mg en pré et post opératoire chez 32 hommes et 31 femmes.

Le groupe contrôle est formé de 27 patients porteurs d'ulcères gastriques.

- 1) le taux de Mg dans le sérum des hommes et femmes non cancéreux : $1,71 \pm 0,8$ meg/l et $1,62 \pm 0,21$ meg/l.
- 2) le taux de Mg sérique tend à diminuer avec la progression de la maladie, de même que le taux de protéines et albumines, ce qui n'est pas le cas pour les ulcères gastriques.
- 3) en post opératoire : le taux de Mg sérique et la synthèse des protéines des cancéreux est réduite par rapport à ceux des ulcères.
Après l'opération, l'excrétion urinaire de K est la même pour les cancéreux et les ulcéreux.
- 4) du Mg donné en intraveineux est fixé surtout vers les 6e et 7e jours après l'opération et la remontée du Mg est proportionnelle à la quantité d'acides aminés fournie. Le Mg est donc nécessaire à la synthèse protéique.
- 5) Il faut 0,61 à 0,70 meg de Mg pour un gramme de protéine.

a) Synthèse du DNA

A partir de DNA, avec la DNA polymerase, la réaction présente une exigence stricte de $1 \frac{1}{4}$ M de $Mg Cl_2$. Il semble que Mg^{++} joue un rôle dans la stabilisation de l'énorme complexe qu'est la DNA polymérase. Cette exigence est même une caractéris-

tique intrinsèque de la DNA polymérase. On se sert de ce critère pour affirmer que la RNA dépendante DNA polymérase est bien une DNA polymérase.

b) dégradation de DNA

On connaît plusieurs enzymes. Certaines, par exemple d'origine pancréatique exigent Mg^{++} , d'autres, présentes dans le thymus et la rate, n'ont pas besoin de cet ion.

De même, la polynucléotide polymérase, qui est en réalité une enzyme du catabolisme du DNA est-elle également étroitement associée à Mg ?

c) synthèse de RNA à partir du modèle DNA (transcription)

La DNA dépendante RNA polymérase est dépendante de Mg et à un degré moindre de Mn.

La synthèse de RNA à partir de RNA est strictement dépendante de Mg. L'absence de cet ion entraîne ipso facto une perte complète de la spécificité. Le mécanisme commence à être connu et il semble qu'il faille incriminer plutôt l'effet sur les ribosomes qu'un effet direct sur la polymérase.

d) stabilité des ribosomes

Les ribosomes se dissocient en leurs sous-unités. La mécanique de la traduction comprend l'avancement des ribosomes sur le m.RNA, puis la dissociation des ribosomes et leur réassociation en un ribosome complet.

L'absence ou l'excès de Mg perturbe la spécificité de la réassociation.

L'adaptation m RNA - protéines ribosomales - r RNA n'est plus aussi spécifique, et il s'ensuit des ambiguïtés ou erreurs de traduction.

e) traduction protéique

La fixation du t RNA aminoacylé sur le ribosome dépend de la concentration de Mg.

En l'absence de l'ion coordinateur, l'interaction t RNA amino-acide et ribosome, se fait au hasard des liaisons hydrogènes, il y a donc perte de la spécificité de codage codon - anticodon. La liaison avec le ribosome est stable à 0,02 M de Mg.

En outre, et sans que l'on puisse l'expliquer pour l'instant, la concentration de Mg intervient dans le codage de leucine par poly 4 dans les systèmes bactériens ; pour le phage f 2, il faut 15 m M de Mg pour obtenir la meilleure synthèse de liaisons peptidiques.

f) interventions de Mg dans les systèmes enzymatiques amenés par les virus oncogènes.

Les particules C de tumeurs humaines possèdent une DNA polymérase RNA dépendante fonctionnelle avec 0,3 m Mole d'acétate de Mg.

Dans le thymus normal, on a trouvé des particules C nécessitant $5 \cdot 10^{-3}$ M Mg comme cofacteur de la polymérase.

Dans les lymphocytes humains stimulés par une phytohemagglutinine, on trouve aussi une DNA polymérase RNA dépendante nécessitant Mg^{++} à 0,5 m M. Cette "reverse transcriptase" apparaît après la première synthèse de RNA et pourrait donc jouer un rôle d'amplification génétique.

.../...

Si on a pu montrer un "empoisonnement" de la reverse transcriptase par l'héparine ou la rifampicine, le rôle du Mg^{++} mis en évidence n'est que celui de contrôle.

g) rôle du Mg au niveau des histones et protéines acides et non histones

Deux explications sont avancées pour comprendre ce qui se passe lorsqu'une cellule se met à fabriquer beaucoup d'exemplaires d'une protéine par exemple.

1) thèse de l'amplification génique

Il se forme très rapidement plusieurs copies du même RNA messenger. Ce serait le cas lors de la stimulation à la P H A.

2) thèse du démasquage de séquences informatives du génome cellulaire jusqu'alors muettes

Dans la thèse (1) la RNA polymérase RNA dépendante intervient.

Dans la thèse (2) c'est un mécanisme encore peu connu, supposant une modification des interactions entre plusieurs espèces moléculaires. On sait qu'il existe souvent plusieurs dizaines ou centaines de copies d'un même gène le long d'un chromosome. On sait également que l'ion Mg^{++} joue un rôle d'isostasie de charge ionique au niveau du complexe DNA - histones - protéines acides (notamment la fraction f 2).

L'ensemble de ces éléments peut donc conduire à penser que l'équilibre et la spécificité du codage dépendent d'un apport correct de Mg ou d'un équilibre constant Mg/Mn. Il n'est pas prouvé cependant qu'une perte de spécificité lors de la transcription, ou une ambiguïté de traduction ait comme conséquence l'acquisition d'un caractère néoplasique par la cellule ainsi atteinte. Cette dernière risquant en fait plutôt d'être contre-sélectionnée par perte d'un enzyme-clé. Il est pourtant des cas où un impact déterminant pourrait être envisagé.

- 1) en cas de déséquilibre important, il peut y avoir
une perte d'activité d'une enzyme de catabolisme
du DNA

On sait que dans la situation normale, le noyau élabore des RNA de fort poids moléculaire, qui sont ensuite découpés, ceci étant valable pour le r RNA mais aussi pour d'autres. On ignore encore l'effet produit sur la cellule, si les copies redondantes, ou les séquences nucléiques dont la fraction n'est pas établie, n'étaient pas détruites faute de la DNase adéquate.

Il n'est pas interdit non plus d'envisager que certaines DNases peuvent avoir comme fonction de détruire des DNA hétérologues, par exemple d'origine virale.

2) Mg et membrane cellulaire

On peut également noter que dans les cas où on a réussi, soit à faire rentrer un DNA hétérologue dans une cellule, soit à fixer des virus oncogènes ou non sur une membrane cellulaire, le Mg joue toujours un rôle important.

Ce rôle serait en liaison avec la présence en quantités importantes de Mg dans la glycocalix de la cellule. On sait que cette "structure" extérieure de la cellule est formée essentiellement d'une couche de glycoprotéines ou d'éléments de glycoprotéines. Le Mg est "piégé" dans cette couche plus ou moins épaisse, et peut être échangé avec le Ruthénium. Ce Mg joue un rôle dans la cohésion de la glycocalix peut-être en portant des radicaux acide sialique.

Il est pour l'instant établi que la membrane des cellules transformées contient des espèces glyco ou glycolipo-protéiques de type voisin de celles de la cellule normale, mais souvent en quantité accrue.

Cette glycocalix joue d'ailleurs un rôle régulateur dans l'inhibition de contact.

On peut donc envisager que le Mg^{++} par son intervention dans la cohésion membranaire et son corollaire, la possibilité pour les virus de se fixer d'une part, et d'autre part, par son intervention comme régulateur par l'A.M.P cyclique de la perméabilité membranaire, jouerait éventuellement un rôle dans la possibilité pour le génome viral oncogène d'arriver jusqu'à l'intérieur de la cellule.

Il est bien établi, en outre, qu'une carence en Mg ou une chélation de Mg empêche par exemple la fixation de nombreux types cellulaires sur les flacons de culture.

Dans tous les cas, il s'agit donc d'une régulation par manque. Cette régulation entraînant en général une absence ou une baisse d'activité enzymatique.

Pour l'instant, il n'a pas été décrit de protéine spécifique de transport de l'ion Mg. On connaît celle transportant Mn, Zn, Fe, Cu, mais pas celle de Mg. Supposons qu'une telle protéine existe. On pourrait alors tenter d'expliquer certaines situations de cancérogénèse de la façon suivante : une telle protéine existe dans le plasma. Comme toutes les protéines plasmatiques, elle a une origine hépatique vraisemblable. Supposons maintenant un évènement mutationnel ou cancérigène qui vienne modifier, soit la synthèse, soit la structure de la protéine en question. Les conséquences pourront être :

- soit une liaison très efficace Mg - protéine, avec comme conséquence une chute du taux du Mg efficace périphérique,
- soit une inondation des cellules par du Mg relargué trop facilement par une protéine modifiée,
- soit une absence totale de Mg par suite de l'absence de toute structure de transport.

Il existe des exemples frappants :

1) le foetus, par exemple, est protégé des oestrogènes maternels grâce à une foetoprotéine qui lie l'oestradiol avec un coefficient d'affinité extraordinairement élevé. Quelques jours avant la naissance, le taux de cette glycoprotéine décroît.

2) en cancérogénèse chimique, il existe une fraction tissulaire qui a la propriété de lier avec un coefficient d'affinité très élevé le DAB. Cette fraction est en fait l'arginine. Tant que la synthèse de cette enzyme, qui a des propriétés biochimiques établies, continue, l'effet du cancérigène est atténué et, en particulier, il ne peut y avoir de lésions dans le matériel génétique.

Dès que le foie est atteint, le taux d'arginine baisse et la concentration du cancérigène peut alors être "efficace".

Les patterns enzymatiques peuvent être modifiés : par exemple, apparition d'isoenzymes, libération d'enzymes existant normalement sous forme figurée, perte ou acquisition d'activités - clé : thymidine kinase, asparaginase, arginase,...

Ces déséquilibres favorisent en retour la prolifération d'une forme cellulaire infectée par un virus oncogène ou infectieux.

Ces hypothèses supposent donc qu'on isole d'abord des formes de transport de Mg^{++} et leur modification qualitative et quantitative éventuelles ; et que l'on puisse comprendre la liaison entre la perte d'une enzyme ou de plusieurs enzymes et l'établissement d'un état néoplasique, avant qu'on puisse incriminer le déficit (ou l'excès peut-être) de Mg^{++} dans telle ou telle forme de cancer.

- 4 - Dans une expérience personnelle effectuée sur 26 rats Sherman mâles carencés pendant 3 semaines en Mg^{++} , nous avons étudié dans le sérum sanguin un certain nombre de paramètres vérifiés comme modifiés en clinique humaine chez les cancéreux.

Nous avons pu noter, malgré le petit nombre d'observations :

- une augmentation hautement significative des séromucoïdes plasmatiques,
- une augmentation plus modérée des muchopolysaccharides acides,
- une augmentation de la réaction de Burnstein,
- la sérine est abaissée ainsi que les β -globulines.

Il est intéressant de noter que ces éléments sont superposables à ceux observés au cours de la phase de dissémination des cancers.

- 5 - Les données cliniques sont encore très contradictoires.

S'il est curieux de noter que les travaux polonais d'Aleksandrowicz, et soviétiques de Bazikian retrouvent un demi siècle plus tard celles signalées par l'école de Delbet selon laquelle la pauvreté magnésique du sol coïncide avec la fréquence des certains cancers, il demeure toujours aussi délicat de tirer des conclusions concernant la physiopathologie humaine d'une teneur minérale d'un sol qui est loin de fournir à l'homme moderne la totalité de sa nourriture.

Les explorations du métabolisme magnésique en clinique humaine sont rares et donnent des résultats divergents. Ainsi, dans des mêmes hémopathies malignes, sont tantôt signalées des hyper, tantôt des hypermagnésémies sans que ces divergences puissent être attribuées aux thérapeutiques utilisées.

Cependant, il semble que dans les métastases ostéolytiques, l'hypercalcémie puisse entraîner une hypomagnésémie sans intervention parathyroïdienne et par simple compétition tubulaire rénale.

Cette hypomagnésémie peut cependant être masquée ou même se voir substituer une hypermagnésémie qu'on tend alors à attribuer à la libération, lors de la lyse osseuse, du Mg^{++} .

Enfin, certains cancers, dont notamment le cancer du sein, semblent entraîner fréquemment une hypomagnésémie.

Les thérapeutiques anticancéreuses peuvent-elles aussi intervenir dans le métabolisme du Mg^{++} ? Il est important de noter que le syndrome radiodigestif post radiothérapique est lié à un déficit en magnésium.

La thiotépa voit sa toxicité cellulaire diminuée par l'apport concomittant de Mg^{++} sans que son action antiblastique soit diminuée.

Au total, il semble que les données expérimentales et cliniques actuelles invitent à effectuer de nouvelles recherches, mais qu'on peut cependant dès aujourd'hui penser qu'il est utile de rechercher chez le cancéreux par des techniques d'exploration modernes, l'existence d'un trouble magnésique dont il faudra tenter de pallier les conséquences défavorables aux processus de défense.

ABABEI L. et al.

Blood changes in calcium and magnesium ion concentrations
after whole-body.

X - irradiation

Rad. Research 1970, 42 560-564

ABATE S.

La Magnesemia nei pazienti affetti da neoplasie di vario tipo.

RASSEGNA INTERNA DI CLIN E TERAPIA

1971, 51 (2) (31/1) 112-115

AIKAWA J.K.

The role of Magnesium in Biologic Process.

1963, 14 - 95

ALEKSANDROWICZ J.

Recherches sur l'influence des sels de magnésium sur
l'évolution de la leucémie.

POLSKI TYDODNIK LEKARSKI

1970, 25 (5) 163-165

ALEKSANDROWICZ J.

Mg and Ca contents in the serum of cows in leukemia and free herds.

Med Wet 1970, 26 (12) 721-5

ALEKSANDROWICZ J.

Magnesium and its role in oncogenesis.

POLSKI TYGODNIK LEKARSKI

1969, 24 (36) 1381-1383

ALEKSANDROWICZ J.

Leukocytosis and oncogenesis in the light of studies on the metabolism of Mg and its turnover in biocenosis.

Acta Med. Pol. 1970, 11 289-302

ALEKSANDROWICZ J. et al.

Preliminary investigations on the Mg and Ca levels in the serum and urine of patients with leukemia.

POLSKI TYGODNIK LEKARSKI

1969, 24 (44) 1691-1693

ALEKSANDROWICZ J.

The etiology, pathogenesis and prophylaxis of leukemias in humans and animal in light of epidemiologic studies.

Acta Med. Pol. 1970, XI (1)

ALEKSANDROWICZ J.

Influence of Mg in the pathogenesis therapy and prevention of diseases of lymphoreticular system.

Folia Clin IIInt 1969, 19 223-4

ANGHILERI L.J.

Ca metabolism in tumors : its relationship with chronicum complex accumulation II Ca, Mg and P in human and animal tumors.

Oncology, 1971, 25 (3) 193-209

BATTIFORA H.A.

Chronic Mf deficiency in the rat.

Arch. Pathol 1968, 86 (6) 610-620

BAZIKIAN K.A. et al.

Effect of Mg on the toxicite and antineoplastic activity
of cyclophosphane.

Zh Eksper Klin Med 1970, 10 (1) 40-44

BAZIKIAN K.A., AKIMOV A.A.

L'action antiblastomogène du Magnésium.

Voproc्य Onkologii 1968, 14 (7) 57-61

BOIS P.

A study of thymic lymphosarcoma developping in Mg
deficient rats.

Cancer Research 1969, 29 (4) 763-75

BOIS P.

Tumour of the thymus in Magnesium deficient rats.

NATURE 1964, 204 1.316

BOUKAERT A.

Les troubles du métabolisme des électrolytes dans le
radiosyndrome intestinal.

J. BELG RADIOL 1968, 51 89-102

BRESCIANI F. et all.

Subcellular Distribution of Some Metallique Cations in the
Early Stages of Liver Carcinogenesis.

Cancer Research 1962, 22 1284-9

CANELAS H.M. et al.

Biochemistry of cerebral tumors : sodium, potassium, calcium,
phasphorus, magnesium; copper and sulphur contents of
astrocytomata, medulloblastomata and glioblastomata multiforme.

JOUR of NEUROCHEMISTRY 1968, 15 1455-14

CHANDRA P.

L'A.M.P. cyclique dans la clinique et la biochimie des
processus cellulaires, la réponse immunitaire et la
cancérogénèse.

MED WELT 1972, 23 (1) 9-16

CHILOVSEVA A.S.

Les électrolytes du plasma dans les tumeurs expérimentales.

Voprocy Onkologii 1969, 15 (9) 41-4

DE JORGE F.B. et al.

Biochemical studies on copper, copper oxydase, magnesium, sulfur, calcium and phosphorus in cancer of the breast.

Clinica Chimica Acta 1965, 12 403-406

DE JORGE F.B. et al.

Biochemical studies on fibroleiomyoma.

Maternida e Infancia 1965, 24 649-54

Sao Paulo oct. déc.

DELBET P.

Politique préventive du cancer.

1944 - Paris -

DOMAN S.D. et all.

Studies on major and trace element content in human tissues.

Health Physics 1970, 19 p. 641-656

DVORAK P.

Metabolism an toxicité of therapeutic chelating agents.
Excretion of Na, K, Mg, Zn.

Strahlentherapie 1970, 139 611-8

EBEL H.

L'absorption du Mg dans les erythrocytes et dans les
cellules tumorales ascitiques.

Zeitschrift für Klinische Chemie.

1968, 6 (1) 61

FEO F.

Mg⁺⁺ induced shrinkage in mitochondria isolated from
Yoshida ascites hepatoma.

Life Sciences 1969, 8 (12) 663

FEO F.

Variations in volume and fixation of Mg ion which is metabolically independent in the mitochondria of cells of ascites hepatoma of Yoshida.

TUMORI 1969, 55 (5) 331-332

FERENC G. et al.

Zinc and magnesium in human prostate gland : normal, hyperplastic and neoplastic.

Cancer Research 1967, 27 (1) 1348-1393

FRANZ R.D. et al.

On the effects of enzyme metals upon tumors. III Effect of Mg upon the growth of transplanted mouse tumors.

FROELICH J.E.

Effet de l'A.M.P. appliqué sur le développement cellulaire.

BACTERIOL. PROC. 1971, 71 80

.../...

FUKUI S.

Mg metabolism in gastric cancer patients.

J. JAPAN SOC CANCER THER 1970, 5 (2) 256-7

GARIBDZANJAN B.T. et al.

Influence des ions magnesium sur la toxicité et l'activité
antiblastique du thiotepa.

DOKLADY AKADEMII NAUK ARMJANSKOJ SSR
1968, 46 (1) 30-33

GUNTHER Th. et al.

Die intrazelluläre Mg. Ioneaktivität in verschiedenen
Säugetierzellen.

ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG 1971, 26 b (2) 176-177

GUNTHER Th. et al.

K-transport und stoffwechsel von Mg arm gewachsenen
Yoshida ascites tumorzellen.

ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE CHEMIE UND KLINISCHE BIOCHEMIE
1970, 8 (6) 621-625

GUNTHER Th.

Über die Wirkung ionisierender Strahlen auf den Mg
Stoffwechsel.

Z. KLIN CHEM UND KLIN BIOCHEM 1968, 6 (4) 262-5

GORIZONTOVA M.P.

Mg distribution in normal rat thymus organelles shortly
after the action of ionizing radiation.

RADIOBIOLOGICA 1969, 9 (6) 832-5

GROMOVA W.N. et al.

Le déficit en Mg dans les allergoses respiratoires dans
l'enfance.

Ier symp. intern sur le déficit magnésique en pathologie
humaine. Vittel 1971, p 517-522

GURLER I.

Serum Cu and Mg in leukemia and malignant lymphoma.

The Lancet 1971 II (7 732) p 1036

HENNEY Chr. S.

Rôle de l'A.M.P. cyclique dans l'activité cytolytique des lymphocytes.

J. IMMUNOL 1971, 107 (2) 610-612

HICKIE R.A. et al.

Calcium and Magnesium content of rat liver and Morris hepatoma.

Cancer Research 1967, 27 (1) 1053-1057

JASMIN G.

Lymphoedème, hyperplasie et tuméfaction du tissu lymphatique.

Rev. Cand. Biol. 1963, 22 (3/4) 383-90

KELLNER G.

Etude cytologique de l'effet de l'aspartate de K et de Mg sur les fibroblastes humains et les cellules He-La en culture.

Z. Krebsforschung 1971, 75 (4) 269-276

KRAVTCHENKO A.T.

Action des ions Mg sur les myxovirus infectieux et oncogènes.
Materialy Mg institutsk Naoutchn Konferentsii Pannjati LA.

Tarasevitcha 1965, M 59-60

KRONBERGER L. et al.

Kalium, Magnesium, aspartat, behandlung.

MEDIZINISCHE KLINIK 1971, 43 1450-1456

KRONBERGER L.

Changes in the concentration of α cetoglutaric acid in
carcinoma patients through K-Mg aspartate.

MED KLIN 1968, 63 (43) 1720-1721

MAC CREARY P. et al.

Relation of high incidence of spontaneous malignant lymphoma
in Mg deficient rats to susceptibility of induction of
lymphoma with live cells.

Am. Jour. Pathol. 1971, 62 (2) 64 A

MAC CREARY P. et al.

Leukocytosis, Bone marrow hyperplasia and leukemia in
chronic magnesium deficiency in the rat.

BLOOD, 1967, 29 (4) 683-90

MADAJEWICZ S.

Hypermagnesiema in some neoplastic disorders.

NO WOT WORY 1970, 20 juil. sept. 167-172

MARTIN-EASTMAN H.

Clinical Mg deficiency.

Ann. Of the New York Academy of Sciences

1971, 162 (2) 896

MEJBAUM W. et al.

The effect of Mg ions on the interaction of histones
with DNA.

Acta Bioch Pol 1971, 18 (1) 67-77

MESSIER B.

La prolifération cellulaire dans le thymus des rats
déficients en Mg.

Union Med. canada 1971, 100 (4) 787

MULAY (Indumati L)

Trace metal analysis of cancerous and non cancerous human
tissues.

J. Nat. cancer Inst. 1971, 47 (1) 113

MUSTEA I.

Un nouvel aspect de la rhopie dans les processus
néoplasiques.

Rev. Roum. Biol. 1969, 14 (3) 215-220

MINERVA MEDICA 1971, 62 (suppl. 25) p 24

La carenza di magnesio : una nuova malattia sociale.

NIEPER H.

Bases d'expérimentation et applications cliniques
d'agents transporteurs d'ions.

REVUE AGRESSOLOGIE 1961, II (5) 565-573

NOURRAY P.

Quelques considérations sur le rôle biologique du Mg.

Normandie Médicale 1902, 18 (15) 283-290

OKUI I.

Recherches sur le métabolisme glucidique des cellules de
sarcome de Tawa.

L'hexokinase des cellules du sarcome ascitique de Tawa.

J. OSAKA ODONTOL JOUR 1969, 32 (5) 604-612

ONTKO J.

Final report on effect of radiation on metabolism of ascites
tumor cells.

From Nuclear Sci. Abstr. 1966, 20 . 21 . 46-82

OTT A.

Analyse chimique du sang après irradiation par les rayons de ^{60}Co et irradiation par des électrons avec une énergie de 35 Mev.

Fortsehr. Geb. Röntgen strahlen und Nunklear Med. Diagn.

1967, 107 (4) 533-540

RAGHUPATY E. et al.

Stimulatory effects of aminophylline on aminoacid incorporation into protein by cell free systems.

BIOCHEMICAL PHARMA 1971, 20 (8) 1901-1915

RYAN M.P., SMYTH H., HINGERTY D.

The effects of potassium and magnesium deficiencies on composition and growth rates of ascites tumor cells in mice.

BIOCHEM J. 1967, 103 (2) 44-45

RYAN M.P. et al.

The effect of Mg and K deficiencies on composition and growth of ascites tumor cells in vivo.

Life Sciences 1969, 8 (10) 485-494

SCALETTA L.J.

Divalent cation mediated epithelial union with connective tissue.

Exp. Cell. Res. 1971, 68 (2) 449-52

SELKIRK J.K.

Isolation of plasma membranes from cells of solid tumor with analysis of phospholipids, fatty acids, Ca and Mg.

1968, p 164

SELTZER M.H. et al.

Serum and tissue Mg level in human breast carcinoma.

J. Surg. Research 1970, 10 (April) 159-162

SMYTH H.

Ca and permeability of ascites tumor cells.

Life Sciences t II, 1969, 8 (24)

STACHURA J.

Recherches morphologiques dans la carence et dans l'excès de Mg chez les rats.

Patol. Pol. 1971, 22 (1) 41-53

(Badania morfologiczne w niedorborze i nadmiarze magnezu u szczwra).

STAMPFER E., MULLER J.

Premiers résultats avec un éventail de tests diagnostiques pour le cancer.

WIEV. KLIN. WSCHR. 1970, 82, 23 68-71

STRIEBEL Von A.

Excrétion urinaire du Ca et du Mg chez les sujets sains et chez les cancéreux.

PRAXIS 1960, 49 (27) 657-658

STRIEBEL Von A.

On the calcium/magnesium ratio in the urine of healthy and cancer patients.

ONCOLOGIA 1966 (20) 209-10

SULEK K. et al.

Badania nad zanartoscia magnezu we krwi w chorobach nowotworowych.

POLSKI TYGODNIK LEKARSKI 1971, 26 (32) 1229-1231

Ier symposium, international sur le déficit magnésique en pathologie humaine.

1971, Vittel (J. DURLACH)

Les lecteurs trouveront dans cet ouvrage la somme des connaissances actuelles sure le Magnésium.

TANSY M.F. et al.

Association of low serum mg concentration with severity of gastrointestinal symptomatology in the irradiated patient.

J. Surg. Res. 1971, 11 (May) 213-216

TERENCE A. et al.

Exchange of radioactive Magnesium in Walker carcinosarcoma 256 = A Note 1,2

J. Nat Cancer Inst 1960, oct 887-888

TIMAKINE N.D. et al.

Quelques indices du métabolisme des électrolytes lors de l'administration prolongée de produits cytostatiques dans les conditions expérimentales (degranol, thiotepa).

In "Quest. de radiol. et biol. de l'action des produits cytostatiques".

TOMSKII OUM-T 1969, 108-113

VALBERG L. et al.

Erythrocyte Mg, Cu and Zn in malignant diseases affecting the hematopoiétic system.

CANCER 1966, 19 (12) 1833-41

VOISIN A.

Sol, Herbe, Cancer. 1959

WHITFIELD J.F.

Stimulation of mitotic activity and the irritation of desoxyribonucléic acid syntheses in populations of rat thymic lymphocytes by Mg.

J. Cell. Physiology 1949, 74 (1)

YAN DA PING

Effect of Ca and Mg on the symptomatology and growth
pattern of L - M cells.

J. Nat Cancer Inst 1971, 46 (3) 505-516

YOSHIMOTO S.

Studies on postoperative Mg Metabolism of patients with
gastric cancer especially in relation to protein metabolism.

Sopporo. Med. J. 1970, 37 (April - May) 133-147
